FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1905

THÈSE

N° 503

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 19 Juillet 1905, à 1 heure

LES RÉACTIONS SANGUINES

DANS LES

ANÉMIES GRAVES

SYMPTOMATIQUES ET CRYPTOGÉNÉTIQUES

PAR

Ch. AUBERTIN

Ancien interne des hôpitaux de Paris

Président : M. ROGER, *Professeur.*

Juges : MM. ACHARD, LEGRY, BALTHAZARD, *Agrégés.*

PARIS

Jules ROUSSET, Editeur

1, Rue Casimir-Delavigne, 1

1905

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie	POIRIER.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	Mathias DUVAL.
Opérations et appareils	N.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie comparée et expérimentale	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY HAYEM. DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants	GRANCHER,
Clinique des maladies syphilitique	GAUCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses	RAYMOND
Clinique chirurgicale	LE DENTU. TERRIER. BERGER. RECLUS
Clinique ophtalmologique	Dr de LAPERSONNE.
Clinique des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	PINARD. BUDIN.
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	DUPRÉ.	LEGUEU	RICHAUD.
BALTHAZARD.	DUVAL.	LEPAGE.	RIEFFEL, chef des trav. anat
BEZANÇON.	FAURE.	MACAIGNE.	TEISSIER.
BRANCA.	GOSSET.	MAILLARD.	THIROLOIX.
BRINDEAU	GOUGET.	MARION.	VAQUEZ.
BROCA André.	GUIART.	MAUCLAIRE.	WALLICH.
CARNOT.	JEANSELME.	MERY.	
CLAUDE	LABBE.	MORESTIN.	
CUNEO.	LANGLOIS.	POTOCKI.	
DEMELIN.	LAUNOIS.	PROUST.	
DESGREZ.	LEGRY.	RENON.	

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

DU MÊME AUTEUR

Sur un cas de cancer de l'estomac à forme anémique (avec M. Menetrier). *Arch. gén. de méd.* Juin 1902.

L'anémie pernicieuse d'après les conceptions actuelles, (avec M Vaquez). *Soc. médicale des Hop.* 18 mars 1904.

Nature de l'anémie splénique myéloïde, (avec M. Vaquez). *Tribune médicale* et *Soc. de Biologie*, 14 mai 1904.

L'hémoglobine musculaire dans les états anémiques; (avec M. Menetrier). *Soc. de Biologie*, 28 mai 1904.

Anémie pernicieuse et opothérapie médullaire (avec MM Menétrier et Louis Bloch) *Soc. médicale des Hôp.*, 7 avril 1905.

La rétraction du caillot et les hématoblastes dans les anémies. *Soc. de Biologie*, 14 janvier 1905).

Origine myélogène de la leucémie aiguë. (*Semaine médicale*, 14 juin 1905).

Modifications immédiates du sang leucémique sous l'influence de la radiothérapie (avec M. Beaujard). *Soc. de Biologie*, 11 juin 1904.

Action des rayons X sur le sang leucémique, (avec M. Beaujard). *Presse médicale*. 20 août 1904.

Action comparée des rayons X sur le sang dans les leucémies lymphatique et myéloïde, (avec M. Beaujard). *Soc. de Biologie*, 28 janvier 1905.

Les rayons X et les variations leucocytaires des leucémies (avec M. Beaujard). *Arch. gén. de Med.*, 7 mars 1905.

Action des rayons X sur le sang et les organes hémato-poiétiques (avec M. Beaujard). *Soc. de Biologie*, 4 février 1905.

Mort subite au cours de l'intoxication diphtérique ; Intégrité des centres nerveux, Myocardite latente. (avec M Babonneix *Gaz. des Hôpitaux*, 8 août 1901.

Paralysies unilatérales du voile consécutives à des angines diphtériques unilatérales. (avec M. Babonneix). *Soc. de Pédiatrie*, nov. 1902.

Note sur quelques particularités cliniques des paralysies diphtériques. *Soc. médic. des Hôpitaux*, 9 janvier 1903.

Contributions à l'étude clinique des paralysies diphtériques. (*Arch. gén. de Médecine*, 6 février 1903.

Paraplégies diphtériques frustes (avec M. Babonneix). *Presse Médicale*, 8 février 1905.

Réapparition des signes d'angine et de croup à la période tardive des accidents séro-thérapiques (avec M. Sevestre) *Soc. de Pédiatrie*, avril 1903.

L'Ictère grave dans la première enfance (*Presse médicale*, 5 août 1903).

La stéatose hépatique aiguë dans l'appendicite et l'ictère grave appendiculaire (avec M. Ménétrier) *Soc. médicale des Hôp.*, 30 octobre 1903.

Foie gras appendiculaire chez un enfant (avec M. Ménétrier) *Soc. anatomique*, décembre 1904.

Foie toxique appendiculaire (avec M. Ménétrier) *Soc. anatomique*, janvier 1905.

Varices œsophagiennes et varicosités gastriques histologiquement décelables dans un cas de cirrhose avec hématémèse (*Soc. anatomique*, 1901).

Cirrhose graisseuse avec ascite hémorragique chez une diabétique. (*Gaz des Hôpitaux*, 19 janvier 1905).

L'albuminurie orthostatique au cours de la néphrite scarlatineuse (*Presse médicale*, 9 octobre 1901).

Gros rein polykystique chez l'adulte (avec M. Ménétrier). *Soc. médicale des Hôp.*, avril 1902.

Hypertrophie et sclérose cardiaque dans le rein polykystique. Pathogénie de la sclérose cardiaque de la néphrite interstitielle (*Soc. anatomique*, 13 juin 1902).

Lésions des capsules surrénales dans les néphrites avec hypertension (avec M. Ambard). *Soc. médicale des Hôp.*, 19 février 1904.

La maladie de Friedreich et les affections congénitales du cœur (*Arch. gén. de méd.*, 1904, p. 1993).

Contractures des membres supérieurs dans les méningites. (*Tribune médicale*, 1903).

Infection pneumococcique généralisée avec méningite cérébro-spinale (avec M. Ménétrier). *Soc. anatomique*, 31 janvier 1902.

Méningite cérébro-spinale primitive à pneumocoques (avec M. Ménétrier). *Soc. Anotomique*, 18 avril 1902.

Tumeur de la protubérance : hémiplégie croisée avec participation du facial supérieur (avec M. Labbé). *Gaz. hebdom. de Méd. et de Chir.*, 14 août 1902.

Sur un cas de thrombose néoplasique du cœur droit (*Arch. de Méd. expér.*, mars 1905).

Envahissement néoplasique du foie par voie lymphatique rétrograde (*Soc. anatomique*, décembre 1904).

Souffle rare dû à la compression du tronc veineux brachio-céphalique (avec M. Vaquez). *Soc. médicale des Hôp.*, 17 juillet 1903.

Signe de Pinz et souffle pleurétique rythmé par le cœur (*Arch. gén. de méd.*, 1903).

Anévrysme de l'aorte rompue dans le péricarde. *Soc. anatomique*, 18 janvier 1901.

Péritonite à pneumocoques chez l'adulte (avec M. Ménétrier). *Soc. médicale des Hôp.*, 21 juin 1901

L'emphysème sous-cutané dans la broncho-pneumonie (*Soc. de Pédiatrie*, 17 juin 1902).

L'engourdissement des mains dans la scarlatine (*Archives de méd. des enfants*, avril 1903).

Septico pyohémie d'origine otitique (avec M. Triboulet). *Gaz. des Hôpitaux.*, décembre 1903.

Varices du crâne dans le rachitisme (*Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, 1903).

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur ROGER

Internat (1900-1901)

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Docteur BABINSKI

Externat (1898-1899)

M. le Docteur BOURNEVILLE

Internat provisoire (1899-1900)

M. le Professeur agrégé MENETRIER

Internat (1901-1902)

M. le Docteur SEVESTRE

Internat (1902-1903)

M. le Professeur agrégé VAQUEZ

Internat (1903-1904)

MM. BLUM, LERMOYEZ, GUINARD, TRIBOULET, RENE MARIE, THIROLOIX, COURTOIS-SUFFIT, TAPRET, BOISSARD, LEGUEU, GOSSET.

A MES PARENTS

INTRODUCTION

Il existe, au cours de l'anémie pernicieuse, deux processus qui évoluent ensemble et luttent l'un contre l'autre : l'un, évidemment primitif, est un processus destructeur, hémolytique. L'autre, évidemment réactionnel, est un processus réparateur.

Le premier de ces processus est sans doute le plus important et même le seul important au point de vue pathogénique. Il est encore actuellement assez peu connu. On peut néanmoins parfois le mettre en évidence d'une manière précise en trouvant des hémolysines dans le sérum des malades atteints d'anémies cryptogénétiques. Nous avons, à ce point de vue quelques résultats positifs, mais ils sont trop peu nombreux pour en faire ici une étude suivie (1). Par contre, dans presque tous les cas que nous avons étudiés, nous avons pu sinon trouver la substance destructive, elle-même, du moins établir d'une façon certaine son existence en recherchant les traces de son action : les lésions d'ordre hémolytique que nous avons trouvées dans la rate et le foie ne laissent aucun doute à cet égard.

(1) Litten et Michaelis, qui ont étudié récemment cette question (*Fortschritte der Medicin*, 20 décembre 1904) n'ont obtenu que des résultats douteux.

Quant au processus réparateur, que nous considérons comme secondaire, il est beaucoup plus facile à étudier d'une manière précise car il se traduit par des modifications très intenses du sang qui correspondent à des lésions très marquées des organes hématopoïétiques.

Ces modifications sanguines, étudiées de tout temps par les auteurs qui se sont occupés des anémies graves, ont été considérées pendant longtemps comme la cause même de l'appauvrissement du sang. Plus tard, quand l'étude hématologique des anémies se fut dégagée de la théorie hématoblastique, on s'aperçut que les modifications du sang correspondaient à des lésions de la moelle osseuse ; mais, même alors, ces lésions furent considérées comme anormales, métatypiques, et l'anémie pernicieuse fut divisée par Ehrlich en deux formes l'une « métaplastique », l'autre «aplastique », la première se caractérisant par une activité médullaire déviée et anormale, la seconde par une absence totale d'activité médullaire, et toutes deux ayant pour résultat un appauvrissement progressif du milieu sanguin.

Nous pensons pour notre part qu'il n'y a point de métatypie véritable du sang dans l'anémie pernicieuse, que les formes cellulaires qu'on trouve dans le sang des anémies graves ne diffèrent point par essence de celles qu'on y trouve dans la réparation physiologique, et que ce qu'il y a d'anormal en elles ce n'est pas leur existence, mais leur présence dans le sang circulant. Tous les symptômes hématologiques de l'anémie pernicieuse sont uniquement des

signes de régénération qui peuvent se retrouver dans toutes les anémies symptomatiques de quelque intensité et même dans la réparation normale du sang ; qui d'autre part peuvent manquer dans certains cas évidents d'anémie pernicieuse. Ainsi les signes dits caractéristiques de l'anémie pernicieuse ne lui appartiennent pas en propre : et la plus « pernicieuse » des anémies est justement celle qui ne présente aucun des symptômes hématologiques qu'on a attribués à l'« anémie pernicieuse ».

Nous étudierons donc dans ce travail, par la méthode anatomo-clinique, d'une part le *mécanisme de la destruction sanguine* et les traces que le processus hémolytique laisse dans les organes, d'autre part *le processus de réparation* qui donne à « l'anémie pernicieuse » sa physionomie hématologique particulière.

Les lésions du sang et celles des organes hématopoïétiques sont en effet les seules constantes dans cette maladie, parce que, si le syndrôme « anémie pernicieuse » est, semble-t-il, l'aboutissant de causes diverses, ces causes arrivent toujours au même résultat qui est la destruction continue des globules rouges et conséquemment la réaction défensive de l'organisme (qui manque seulement dans la forme aplastique). Et il y a longtemps que notre maître M. Menetrier avait été frappé de ce fait, que dans « l'anémie pernicieuse » il y avait une seule lésion vraiment constante : la présence d'une moelle fœtale dans toute l'étendue du système osseux.

Ce travail sera donc consacré non à l'étude des

causes premières de l'anémie pernicieuse, sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement, mais au mécanisme physio-pathologique de cette maladie, c'est-à-dire à la lutte de l'organisme contre la cause déglobulisante. Ce sont là des points qui peuvent actuellement être élucidés d'une manière certaine et qui ont une grosse importance au point de vue du pronostic et des indications thérapeutiques. Et ils ne peuvent être étudiés que par comparaison avec les phénomènes hématologiques des anémies symptomatiques et avec ceux de la réparation normale du sang.

De plus cette étude, qui touche aux phénomènes intimes de l'hématopoïèse pourra peut-être nous permettre d'élucider le problème si discuté de l'origine des globules rouges, et de montrer qu'ils dérivent d'un élément nucléé sans hémoglobine, d'un véritable lymphocyte médullaire qui serait la forme initiale de tous les globules rouges et blancs.

Ce travail est basé sur l'étude personnelle de treize observations d'anémie pernicieuse comparées à 20 cas d'anémie cancéreuse, et à plusieurs cas d'anémies humaines post-hémorragique et d'anémies expérimentales, ces dernières étudiées dans le laboratoire de M. Vaquez. Les observations ont été suivies pour la plupart dans les services et les laboratoires de nos maîtres M. Vaquez et M. Menetrier et étudiées sous leur direction. Nous sommes heureux de les remercier ici de l'intérêt qu'il n'ont cessé de nous témoigner et nous leur en exprimons notre vive et respectueuse reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

ORIGINE DES GLOBULES ROUGES

Le sang de l'adulte contient, à côté de ses formes multiples de globules blancs (lymphocytes, mononucléaires non granuleux, polynucléaires granuleux neutrophiles, éosinophiles et basophiles), destinées sans doute chacune à des fonctions différentes mais encore très peu connues, un seul élément hémoglobique, identique à lui-même, et si profondément spécialisé qu'il a perdu son noyau et qu'il a pris une forme particulière très différente de celle des autres cellules du sang : le globule rouge est une cellule ayant perdu ses propriétés vitales propres et réduit à ses propriétés chimiques seules : dans aucun tissu de l'organisme on ne retrouve cette spécialisation poussée aussi loin d'un élément ayant perdu son noyau, c'est-à-dire répondant à peine à la définition biologique de la cellule vivante.

L'origine de ces organites montre bien cependant leur nature cellulaire : en effet, presque tous les hématologistes admettent actuellement qu'ils viennent des globules rouges à noyau que l'on rencontre en grand nombre dans les organes hématopoïétiques et en particulier dans la moelle osseuse active.

Les recherches de Neumann, Van der Stricht, Malassez, l'ont prouvé depuis longtemps et les travaux plus récents d'Ehrlich, Grawitz, Engel, Pappenheim, ont confirmé cette notion, en rapport d'ailleurs avec les données générales de la biologie cellulaire.

Chez les mammifères, il existe deux processus successifs de l'hématopoïèse, l'un embryonnaire, par lequel le sang se forme directement aux dépens des îlots de Wolff du mésoderme, l'autre, qui se voit chez le fœtus et se poursuit dans tout le cours de la vie extra-utérine, par lequel le sang se forme dans la moelle osseuse et accessoirement dans la rate, les ganglions, le foie fœtal. Dans l'un comme dans l'autre processus, le globule rouge dérive directement du globule rouge à noyau : il existe cependant entre les globules à noyau fœtaux et adultes, des différences morphologiques assez considérables, et ces différences se retrouvent dans les globules rouges anucléés, qui en dérivent. Considérons tout d'abord l'hématopoïèse du fœtus et de l'adulte, c'est-à-dire celle qui existe au moment où survient la maladie dont nous nous occupons, celle qui aura à entrer en jeu pour essayer de lutter contre la destruction des globules rouges.

Le globule rouge étant dépourvu de noyau, centre trophique et nutritif, s'use plus et plus vite que toute autre cellule : ce fait est prouvé par la présence à l'état normal de pigment ferrique dans divers organes et notamment dans le foie et la rate ; aussi a-t-il besoin d'être continuellement remplacé, et c'est pourquoi on retrouve à tout âge de la vie dans la

moelle restée rouge de certains os, des globules rouges à noyau, destinés à remplacer les hématies détruites. Ces globules rouges nucléés sont surtout des normoblastes, ayant le même volume moyen que les globules rouges, les mêmes affinités colorantes, et possédant un noyau rond, très fortement teinté par les réactifs. Mais il existe dans la moelle normale comme l'ont montré Pappenheim, Engel, Askanazy, des globules rouges nucléés, plus volumineux, à gros noyau, remplissant une grande partie de la cellule à réactions colorantes, identiques : ce sont les mégaloblastes que certains auteurs considèrent comme pathologiques, mais qui semblent — dans cette forme du moins — faire partie des stades normaux de l'hématopoïèse.

Ces globules rouges nucléés forment avec les mononucléaires granuleux ou myélocytes, et les mononucléaires non granuleux sur lesquels nous reviendrons la presque totalité des cellules de la moelle rouge, affirmant ainsi sa double fonction hématopoïétique et leucopoïétique.

Ces globules rouges nucléés forment les hématies par un processus encore assez discuté :

1° Pour les uns, elles se formeraient par bourgeonnement ; le protoplasme hémoglobique augmente de volume, pousse un prolongement en forme de massue qui grossit de plus en plus, devient globuleux, et finalement se sépare de la cellule-mère par un étranglement de son pédicule : une parcelle de protoplasma hémoglobique, dépourvue de noyau est donc ainsi mise en liberté : c'est le globule rouge.

Pour d'autres auteurs ce qui est mis ainsi en

liberté, ce n'est pas le globule rouge parfait, c'est l'hématoblaste de M. Hayem, qui se transformerait plus tard en hématie : mais cette opinion a contre elle le fait que les hématoblastes (plaquettes de Bizzozero et des auteurs allemands) ne contiennent pas d'hémoglobine.

2° D'après Rindfleisch, Dominici, il y aurait au contraire expulsion du noyau par un processus d'ailleurs analogue, et ce serait la cellule-mère qui deviendrait le globule rouge parfait. Ainsi s'expliquerait la présence de ces noyaux libres ou du moins entourés d'une zone hémoglobique à peine visible qu'on découvre dans la moelle osseuse normale et aussi dans le sang de certaines affections (anémie pernicieuse, anémie splénique) et qu'on a souvent pris pour des microblastes ou petits globules rouges à noyau.

3° Pour d'autres auteurs (Kolliker, Neumann, Ehrlich, Pappenheim) les globules rouges nucléés perdent leur noyau par caryolyse ou par caryorexis. Dans la caryolyse la nucléïne est peu à peu dissoute et le reste du noyau subit une transformation chimique et devient plus oxyphile. Un nucléoïde se forme qui n'est plus nettement basophile ni acidophile et ne se colore plus que par certains réactifs participant des deux propriétés (azur méthylène). Ce reste du noyau est expulsé plasmolytiquement et deviendrait pour Pappeheim une plaquette sanguine. Ces plaquettes seraient ainsi un témoin de l'activité formatrice des globules rouges : ainsi s'expliquerait peut-être la rareté de ces éléments depuis longtemps signalée par M. Hayem, et que nous avons consta-

tée nous-même dans certaines formes d'anémie pernicieuse où tout processus régénératif fait défaut.

Dans la caryorexis le noyau se fragmente et ses débris épars dans le protoplasma contribuent à donner à la cellule rouge l'aspect polychromatophile jusqu'au moment où ils disparaissent complètement.

Personnellement nous avons au cours des états anémiques, observé dans la moelle et dans le sang les deux processus : processus d'expulsion du noyau pour les normoblastes, processus de caryolyse pour les mégaloblastes. Il semble donc qu'il y ait là deux évolutions différentes ce qui expliquerait les discussions auxquelles la disparition du noyau a donné lieu, certains auteurs admettant la fonte du noyau (Ehrlich) certains autres son expulsion (Van der Stricht). Ces deux formes semblent exister mais l'expulsion est le processus normal. Nous n'avons qu'exceptionnellement vu des normoblastes en caryolyse.

La transformation des globules rouges nucléés en hématies est donc admise par tous les auteurs bien que son mécanisme soit, comme on le voit, assez discuté. Quant à l'origine même du globule rouge nucléé elle est encore mal connue mais tous les faits tendent à prouver que les globules rouges nucléés viennent de mononucléaires à protoplasme non différencié, que la cellule hémoglobinifère vient de la « cellule indifférente » de la moelle. Il existe en effet dans la moelle, en grand nombre, des éléments plus ou moins volumineux, à noyau unique et à protoplasme homogène non chargé de granulations : les

uns ont un protoplasme qui présente les mêmes affinités colorantes que celui du mononucléaire de la série lymphoïde c'est-à-dire qu'il se colore faiblement par l'éosine et reste clair avec la plupart des techniques employées ; les autres ont un protoplasme tout différent, qui par les bleus basiques se colore énergiquement en bleu franc, cependant que son noyau fixe cette couleur avec beaucoup moins d'intensité ; on a donc une véritable couronne de protoplasme bleu foncé entourant un noyau bleu clair. Cet élément est le myélocyte basophile non granuleux, orthobasophile, comme l'appelle Dominici pour le distinguer du myélocyte basophile métachromatique ou « mastzelle » dont les granulations se colorent en rouge violet par les bleus basiques ; l'autre est véritablement un « lymphocyte médullaire » difficile à distinguer du lymphocyte des ganglions, mais pourtant né indubitablement dans la moelle.

C'est de l'un ou de l'autre de ces éléments, peut-être des deux que naît l'hématie nucléée. Ces cellules sont en effet les « cellules primordiales » de la moelle et leur protoplasme élaborera, soit des granulations pour former des leucocytes, soit de l'hémoglobine pour former des globules rouges à noyau. Nous n'avons pas à insister sur le premier de ces processus, que nous considérons comme définitivement prouvé actuellement. On a vu en effet les mononucléaires basophiles (Dominici), les mononucléaires à type de lymphocyte (Ehrlich) se charger de quelques rares granulations, soit neutrophiles soit éosinophiles, soit métachromatiques, formant ainsi un stade de transition entre le mononucléaire non granuleux et le

myélocyte. De même, du côté des globules rouges on a vu (Dominici) tous les intermédiaires entre le mononucléaire basophile et le mononucléaire orangeophile, ayant les mêmes propriétés tinctoriales que le globule rouge parfait, c'est-à-dire chargé d'hémoglobine : ces intermédiaires se caractérisent par la teinte rouge violacée que prend leur protoplasme au contact d'un mélange d'éosine-orange et de bleu basique, témoignant d'une affinité tinctoriale mixte, plus ou moins prononcée du côté du bleu ou du rose selon le stade de son évolution. C'est la polychromatophilie de Gabritchewski. On peut donc assister dans la moelle active à l'élaboration chimique de l'hémoglobine par une cellule jeune, dont le noyau ne change pas, dont les dimensions restent identiques, dont les divisions ou mitoses sont assez rares, et qui semble avoir consacré toute son activité vitale à la transformation de son protoplasme.

C'est surtout par l'étude de l'hématopoïèse normale que les auteurs sont arrivés à ces conclusions. Nous verrons que l'étude de l'hématopoïèse troublée à son maximum comme elle l'est dans l'anémie pernicieuse vient encore confirmer cette opinion en montrant dans le sang circulant des formes antérieures qu'on n'y retrouve jamais même au cours des leucémies chroniques, et en montrant que le dernier élément qui disparaît de la moelle est le mononucléaire non granuleux, ce « lymphocyte » qu'on considère comme l'élément primordial, souche des globules rouges aussi bien que les globules blancs.

C'est dire que nous nous rallions à la théorie uniciste des éléments du sang, n'admettant pas de

différence irréductible entre les tissus myéloïde et lymphoïde, et estimant que l'appareil hématopoïétique est unique mais composé de trois tissus inégalement différenciés : la moelle, la rate et les ganglions (1). Et nous admettrons, avec Pappenheim (2) que tous les éléments du sang dérivent d'un leucocyte monucléé non granuleux (gros lymphocyte, hématogonie, myéloblaste, etc.) élément qu'on trouve à l'état normal dans la moelle osseuse. Cette cellule a un noyau rond, central, assez volumineux, clair et se colorant faiblement, avec un bord protoplasmique étroit ou large mais absolument incolore, ou très faiblement basophile.

De cette cellule primordiale, indifférente, naîtraient trois espèces de cellules : les lymphocytes adultes, les myélocytes, les globules nucléés.

La transformation du gros lymphocyte initial en petit lymphocyte adulte est assez mal connue et d'ailleurs n'est pas admise par tous les auteurs : on pense que le noyau devient de plus en plus rétracté et en même temps de plus en plus sombre, mais on

(1) L'opinion qui assimile complètement le tissu splénique au tissu ganglionnaire, les englobant tous deux sous la dénomination du « tissu lymphoïde » a contre elle un grand nombre de faits, les uns physiologiques (période fœtale de la rate et des ganglions) les autres pathologiques. Comme nous le montrerons par l'étude de plusieurs cas de leucémie myéloïde étudiés avec M. Menetrier, et par celle d'un cas de lymphadénome ganglionnaire généralisé étudié avec M. Vaquez, la rate au cours de la plupart des états pathologiques réagit d'une manière très différente de celle des ganglions et se comporte souvent absolument comme la moelle. Le tissu splénique est en réalité intermédiaire entre le tissu médullaire et le tissu ganglionnaire.

(2) Pappenheim. *Zeitschr. f. Klin. med.*, 1902.

connaît mal les modifications de son protoplasme. De fait, il nous est impossible de distinguer, dans le sang, les lymphocytes d'origine médullaire de ceux qui viennent de la rate et des ganglions. Nous n'insisterons donc pas sur ce point fort difficile à trancher.

La transformation de la cellule indifférente en myélocyte est mieux connue. Elle se fait par l'intermédiaire d'une forme cellulaire non encore granuleuse qui pour Dominici serait le petit myélocyte à protoplasma orthobasophile, et pour Pappenheim, Wolff, le myélocyte jeune à noyau relativement gros, rond, central, assez faiblement coloré, à protoplasma assez large, très légèrement basophile. A ce stade il n'y a pas encore de granulations : parfois la basophilie du protoplasma devient extrême et l'on a un volumineux mononucléaire à noyau clair, à protoplasme bleu foncé : c'est la cellule d'irritation de Turk qui représente un stade anormal et aberrant de l'évolution du myélocyte jeune. Mais le plus souvent, des granulations neutrophiles, éosinophiles ou basophiles se montrent dans ce protoplasma (1) d'abord en très petit nombre, puis de plus en plus serrées, et l'on a le myélocyte granuleux. Cette cellule, dans son stade jeune, a un noyau relativement volumineux, central, assez clair, et un protoplasma peu étendu (myélocyte granuleux jeune) mais peu à peu son noyau devient plus petit et plus foncé, central ou excentrique, le corps protoplasmique

(1) C'est au cours de la leucémie aiguë qu'on observe surtout ces formes de transition. Cf. Aubertin. Origine myélogène de la leucémie aiguë. (*Semaine médicale*, 14 juin 1905).

devenant relativement large (myélocyte granuleux vieux de Pappenheim), puis il s'échancre, devient réniforme et irrégulier (forme de transition neutrophile) et enfin prend une forme nettement irrégulière contournée en boudin, très foncée maintenant par suite de la rétraction de la chromatine ; c'est le polynucléaire adulte.

Nous avons donc les stades suivants :

1° Lymphocyte initial.

2° Grand mononucléaire ou mononucléaire orthobasophile.

3° Myélocyte granuleux, à gros noyau clair (c'est celui de la leucémie myéloïde).

4° Myélocyte granuleux vieux, à petit noyau foncé (il se voit surtout dans les fortes polynucléoses infectieuses, dans les anémies, etc.).

5° Formes de transition neutrophile, à noyau irrégulier plus ou moins foncé (il existe toujours en petit nombre dans le sang normal).

6° Polynucléaire granuleux.

Telle est l'évolution normale du monucléaire primitif vers le polynucléaire parfait. Anormalement il peut se produire des formes aberrantes dont la cellule de Turk est le type le mieux connu, très fréquent au cours des réactions sanguines un peu fortes, et presque physiologique. La myélocyte jaune peut aussi donner naissance à des formes qui restent non granuleuses mais qui, au point de vue de l'évolution du noyau et du protoplasma suivent les mêmes lois que le mononucléaire granuleux : leur noyau devient petit rond, le corps relativement large, puis on voit un noyau découpé, et même lobé : on peut

ainsiobserver de véritables *polynucléaires non granuleux* (1). Ce sont la des formes aberrantes, éventuelles, qu'on ne rencontre jamais non seulement dans le sang, mais même dans la moelle à l'état normal.

Voyons maintenant l'évolution de la cellule indifférente vers le globule rouge. Elle se fait par l'intermédiaire du mégaloblaste qui n'est pas une forme anormale mais un stade antérieur de l'évolution du normoblaste. Il semble qu'au début le protoplasma de la cellule primordiale devienne très basophile en même temps que le noyau devient gros, vésiculeux à réseau très net et très intense de chromatine. C'est plus tard que le protoplasma de la cellule devient plus ou moins violacé, c'est-à-dire polychromatophile, puis nettement hémoglobique. Il nous semble en tout cas impossible, quand on a examiné le sang de sujets anémiques, de ne pas être frappé de la difficulté qu'on a parfois à distinguer les mégaloblastes de certains mononucléaires volumineux à protoplasma basophile, qui ne diffèrent de la cellule de Turk que par l'intensité de coloration du noyau dont les détails se voient avec la même netteté que ceux des mégaloblastes. Tels sont probablement les premiers stades de la formation de l'hémoglobine ; elle est encore entourée d'obscurité : toutefois, il semble bien que cette substance se développe aux

(1) Dans la leucémie myéloïde traitée depuis longtemps par la radiothérapie, on peut voir également des polynucléaires dans lesquels il est impossible de colorer les granulations (Beaujard). Mais ce sont là des phénomènes de dégénérescence.

dépens d'une protoplasma basophile et non d'un protoplasma incolore.

Ce mégaloblaste jeune a un noyau volumineux, relativement clair, et un protoplasma peu étendu : le noyau se ramasse peu à peu sur lui-même, devient plus petit et plus foncé ; on a une sorte de forme de transition entre le mégaloblaste et le normablaste forme qui abonde dans le sang de l'anémie pernicieuse et qui est souvent difficile à classer (1) ; c'est le normoblaste jeune de Pappenheim. Continuant son évolution le noyau devient petit, rond, très foncé « en tache d'encre » le protoplasma paraît alors relativement plus grand, il est en même temps plus nettement orangeophile : c'est le normoblaste classique. Son noyau est déjà souvent en pyknose. Nous n'insisterons pas sur l'expulsion de ce noyau, déjà décrite et par laquelle le normoblaste devient le globule rouge adulte.

En résumé nous avons les stades suivants :

1° Lymphocyte initial.

2° Grand mononucléaire à protoplasma basophile et à noyau de mégaloblaste (émigre parfois dans le sang au cours de l'anémie pernicieuse).

3° Mégaloblaste polychromatophile (fréquent dans l'anémie pernicieuse).

4° Mégaloblaste ordinaire à gros noyau plus petit en rosace, à protoplasma peu étendu (normal dans l'anémie pernicieuse, se voit souvent dans l'anémie

(1) Forme très fréquente également dans le sang des animaux soumis à l'action prolongée des rayons X, à la phase de myélémie (Aubertin et Beaujard).

pseudo-leucénique, plus rarement dans la leucémie myéloïde).

5° Forme de transition à noyau plus petit et plus foncé (très fréquent dans les anémies graves).

6° Normoblaste à petit noyau en tache d'encre.

7° Normoblaste expulsant son noyau.

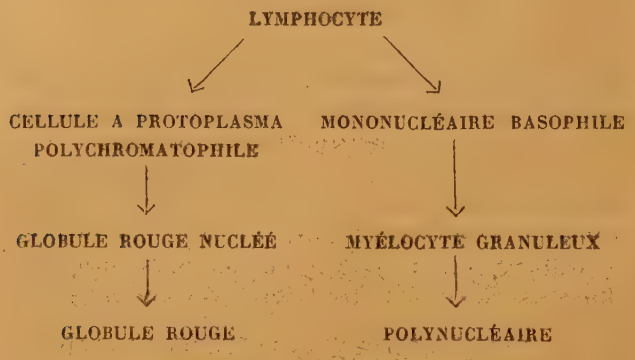
8° Globule rouge normal.

Ainsi dans un cas comme dans l'autre, nous voyons que l'évolution de la cellule sanguine est analogue : d'abord basophilie du protoplasma ; puis élaboration de la substance noble. D'abord noyau volumineux et clair, protoplasma peu large ; à la fin noyau rétracté et foncé, protoplasme étendu. Les cellules rouges et les cellules blanches souvent donc un cycle évolutif rigoureusement parallèle, ce qui montre bien la communauté de leur origine.

Nous avons décrit du côté des myélocytes des formes aberrantes éventuelles. Elles existent également d'après Pappenheim du côté de la série hémoglobique. On peut voir en effet, à côté du mégaloblaste jeune décrit plus haut un « mégaloblaste vieux » à protoplasma aussi étendu, mais à tout petit noyau foncé, excentrique généralement : cette forme est éosinophile ou orangeophile selon les cas : elle se rapproche de la cellule qu'Engel a décrite sous le nom de « métrocytes » et à laquelle il prête une toute autre origine. Cette volumineuse cellule, à tout petit noyau foncé excentrique se retrouve dans le sang de l'anémie pernicieuse ; c'est une forme anormale, et jusqu'à un certain point, métatypique. Enfin ce mégaloblaste vieux, ce métrocyte peut perdre son noyau peu à peu par caryolyse gé-

néralement et donner naissance au grand globule rouge sans noyau, généralement mal coloré ou légèrement basophile, le macrocyte.

Ainsi donc les éléments qu'on trouve dans le sang normal sont des formes adultes, mûres, n'ayant aucun rapport de filiation entre elles. (Pappeheim). C'est dans la moelle qu'on trouve les formes antérieures. Et l'on peut résumer dans le tableau suivant le parallélisme évolutif de la série hémoglobique et de la série leucocytique médullaire.



Ce tableau n'est qu'un schéma très incomplet pour l'interprétation duquel nous renvoyons à notre description précédente. Il montre toutefois que l'évolution des cellules rouges et des cellules blanches est rigoureusement parallèle, aussi bien au point de vue chronologique, qu'au point de vue de leurs localisations normales et de leurs migrations pathologiques. Les éléments du troisième stade ou adultes (hématies, polynucléaires) sont les seuls qui existent

dans le sang normal et qui se multiplient au cours des processus infectieux qu'on observe le plus souvent. Les éléments du 2e stade (globules nucléés, mononucléaires granuleux) restent normalement cantonnés dans la moelle et émigrent seulement dans le sang au cours de la leucémie ou de quelques rares infections (variole). Ceux enfin du premier stade (cellules polychromatophiles, formes de transition), existent en très petite quantité dans la moelle normale, mais y prolifèrent, et peuvent même envahir le sang dans deux maladies : l'anémie pernicieuse et la leucémie aiguë.

Tels sont les stades de l'hématopoïèse qui se voient chez le fœtus et qui persistent chez l'adulte. Mais avant que n'existent les organes hématopoïétiques, pendant les premières semaines de la vie embryonnaire, il existe cependant déjà un système circulatoire contenant des globules rouges chargés d'hémoglobine : ces globules sont tous nucléés.

Ces globules rouges sont formés directement par les cellules mésodermiques. Les germes vasculaires, les îlots de Wolff, amas cellulaires anastomosés, formeront à la fois le contenu et le contenant, les premiers vaisseaux et les premiers globules rouges ; les cellules les plus extérieures s'aplatissent en formant les cellules endothéliales, les plus internes se chargent d'hémoglobine et conservent leur forme arrondie.

Ces globules nucléés sont donc différents de ceux du fœtus à la fois par leur origine, par leurs fonctions ; — puisqu'ils ne sont pas à proprement parler chargés de la respiration pulmonaire ou placentaire

— et par leur évolution — puisqu'il n'est pas certain qu'ils puissent se transformer en globules rouges sans noyau.

Aussi diffèrent-ils par leur morphologie des hématies nucléées d'origine médullaire, comme l'a montré Engel. Ce sont, d'après cet auteur, des cellules beaucoup plus volumineuses, nettement sphériques, à petit noyau très coloré, à protoplasma fuchsinophile et non orangeophile : il ne se colore pas comme le protoplasma normal du globule rouge, mais sa polychromatophilie est différente ; il ne prend pas les bleus basiques, il est fuchsinophile au triacide. En effet, il ne provient pas d'une cellule à protoplasma basophile comme le globule nucléé médullaire.

Ces grandes cellules, venues directement des îlots de Wolff, et non par l'intermédiaire des lymphocytes qui n'existent pas encore dans le sang, Engel les a nommées *métrocytes* (cellules mères) ; elles caractériseraient un processus hématopoïétique différent, prémédullaire, qui pourrait d'après cet auteur, reparaître au cours de certaines anémies graves.

Rappelons que la conception de Engel est extrêmement discutée, et que le « métrocyte » de cet auteur est rattaché par de nombreux hématologistes à une forme aberrante et déviée du mégaloblaste comme nous l'avons décrit plus haut.

Nous avons rappelé la conception d'Engel pour être complet. Mais ce qui importe au pathologiste, c'est le mécanisme de réparation sanguine de l'adulte, c'est-à-dire celui qui sera troublé ou qui aura à entrer en jeu au cours des anémies que nous avons l'occasion d'étudier.

CHAPITRE II

RÉPARATION DU SANG DANS LES ANÉMIES EXPÉRIMENTALES ET LES ANÉMIES HUMAINES POST-HÉMORRAGIQUES

Cet appareil hématopoïétique dont nous avons décrit le fonctionnement, est, à l'état physiologique, réglé pour la réparation normale du sang dont les globules s'usent et sont détruits régulièrement dans le foie et dans la rate. Cette destruction semble à l'état normal assez peu marquée car la quantité de pigment ferrique qu'on trouve dans ces organes est minime et n'augmente notablement qu'en cas de destruction globulaire intense (anémie pernicieuse, paludisme, diabète bronzé) ou quand l'un des deux organes destructeurs, profondément lésé, ne peut suffire à sa fonction hémolytique (cirrhoses). On ne connaît pas d'ailleurs, la durée normale de la vie d'un globule rouge qui est peut-être fort longue.

Pendant toute la période de croissance les globules rouges, ou bien sont plus rapidement usés, ou bien doivent être produits en plus grande quantité : l'hématopoïèse est donc encore très active et la moelle reste rouge dans presque toute l'étendue du

système osseux. Mais à l'âge adulte, l'organisme ne garde de moelle active que ce qui lui est strictement nécessaire, la moelle des os courts et plats, et celle des épiphyses des os longs : la moelle diaphysaire disparaît et est remplacée presque entièrement par du tissu graisseux qui envahit même souvent la plus grande partie du tissu spongieux épiphysaire comme nous l'avons vu maintes fois chez des sujets jeunes.

On peut dire que l'appareil hématopoïétique est, chez l'adulte, réglé pour un petit travail.

S'il vient à se produire, chez un sujet sain, une destruction ou une soustraction sanguine très considérable, le système hématopoiétique entrera en fonctions plus activement pour réparer la perte globulaire. Mais comme tout organe à qui l'on demande un travail au-dessus de ses forces, il lui arrivera parfois de ne former, malgré son hypertrophie fonctionnelle, qu'un produit imparfait et pendant quelque temps, insuffisant. C'est ainsi qu'il laissera s'échapper dans le sang des globules rouges et blancs non encore achevés, c'est-à-dire des globules nucléés et des myélocytes. Mais en même temps sont produits des hématies et des leucocytes adultes et finalement, si la soustraction sanguine n'a pas été trop considérable ni trop répétée, la réparation complète pourra se faire, à condition que le système hématopoïétique soit sain, et le sang reviendra à son état normal.

Cette étude de la réparation sanguine dans les anémies expérimentales a été faite par Malassez, Hayem au point de vue du sang, et par Litten et Orth,

Neumann, Dominici, Smith (1), Reckzeh, au point de vue des organes hématopoïétiques. Ces recherches doivent être divisées en deux groupes définis : les unes concernent des anémies par *soustraction* produites simplement par des saignées répétées, les autres sont des anémies par *destruction* faites à l'aide de substances hémolytiques : phénylhydrazine (3), tolnylendiamine (4), pyrogallol, cyclamine, pyrodine, glycérine et enfin la plus simple de toutes, l'eau distillée (5).

Au point de vue du mécanisme de la réparation sanguine, seules les anémies par soustraction peuvent nous renseigner exactement car le processus réparateur y est absolument pur, bien qu'à vrai dire il y ait peut-être une très légère exagération des fonctions hémolytiques de la rate vis-à-vis des hématies imparfaites mises en circulation ; néanmoins on peut admettre que la suractivité fonctionnelle des organes hématopoïétique est exclusivement formatrice. Dans les anémies par destruction au contraire les signes hématologiques et anatomiques de suractivité hématopoïétique existent encore, mais ils sont associés à des signes de suractivité destructrice, et parfois même les résultats peuvent être faussés par l'action directe que peuvent avoir ces produits sur

(1) Journ. of the medical Research, 1904, p. 385.

(3) Kaminer et Rohnstein (*Berliner Klin. Woch.*, 30 juin 1900); Heinz (*Ziegler's Beitr, zur Path. Anat.* XXIX, p. 311) et *Virchow, Arch.*, 1902, p. 485) ; Paton et Goodall (*Journ. of physiology*, 15 juin 1903).

(4) Stadelmann, Hunter (*Pernicious Anæmia*, Londres 1901), Pugliese et Luzzatti (*Arch. per le scienze med.* XXIX).

(5) Ribadeau-Dumas, *Soc. de biologie*, 6 juin 1903).

la moelle osseuse. C'est du moins ce que nous avons conclu des expériences faites a l'aide de la nitrobenzine avec notre collègue Clerc. C'est pourquoi nous avons cru devoir refaire les unes et les autres de ces expériences et en étudier comparativement les résultats. Les anémies par poisons destructeurs nous ont donné il est vrai, des lésions plus exactement semblables à celles de l'anémie pernicieuse, mais les anémies par saignées successives seules nous ont donné un tableau fidèle de la réparation sanguine normale.

Chez l'homme, les cas où l'on peut étudier à l'état de pureté le mécanisme de la réparation du sang sont assez rares. Les modifications du sang ont été étudiées par Jolly dans un cas d'anémie aiguë consécutive à des hématémèses considérables par ulcère de l'estomac(1). Nous les avons étudiées de même chez plusieurs malades atteintes d'hématémèses par ulcus, chez une femme atteinte d'une hémorragie profuse de la délivrance et amenée dans le service de M. Bar avec une anémie aiguë très intense (850.000 globules rouges), et chez deux autres malades dont le chiffre globulaire était tombé à 960.000 et à 725.000 à la suite d'hémorragies nasales profuses. Enfin nous avons pu suivre pendant plus de six semaines, dans le service de notre maître M. Vaquez, un homme de 35 ans, atteint de cirrhose alcoolique, qui fut amené dans le service à la suite d'une hémorragie profuse par varices œsophagiennes (son sang comptait alors 2 millions de globules) qui s'améliora peu à peu, remonta jusqu'à 3 millions, puis fit de nouveau trois hématémèses succes-

(1) Arch. de Méd. expérim., 1901.

sives qui l'anémièrent rapidement et progressivement de sorte que deux jours avant sa mort le nombre de ses globules rouges était tombé au chiffre de 350.000 par mmc., chiffre extrêmement bas qui à notre connaissance n'a jamais été signalé dans les anémies post-hémorragiques. L'histoire de ce malade est des plus instructive au point de vue qui nous occupe ; en effet la première hémorragie avait déterminé chez lui une telle réviviscence de sa fonction hématopoïétique qu'il put supporter et même réparer en partie les hématémèses énormes qui se produisirent ultérieurement et auxquelles aurait succombé n'importe quel autre sujet, même beaucoup plus jeune. La mort survint pourtant par anémie post-hémorragique, mais seulement quand les globules eurent atteint un chiffre exceptionnellement bas, et l'autopsie nous permit de constater au milieu de la diaphyse fémorale une moelle aussi rouge que celle d'un nouveau-né. C'est chez ce malade que nous aurions pu observer, à l'état de pureté, la transformation myéloïde de la rate qu'on reproduit si facilement chez le lapin adulte par les saignées successives et qu'on observe si rarement, — nous dirons pourquoi, — au cours de l'anémie pernicieuse. Malheureusement ce malade était cirrhotique et sa rate présentait des lésions anciennes, d'ordre hémolytique, il est vrai, mais qui différaient peu de celles qu'on observe habituellement dans les cirrhoses.

C'est à l'aide des divers travaux que nous avons cités, à l'aide surtout de nos observations et expériences personnelles que nous essaierons de résumer le

plus rapidement possible les modifications du sang et des organes hématopoïétiques qui caractérisent la *réparation sanguine*, et qu'il nous est absolument nécessaire de bien connaître si nous voulons expliquer les phénomènes hématologiques de l'anémie pernicieuse.

MODIFICATIONS DU SANG

Il est généralement difficile de distinguer, dans les caractères du sang anémique, ceux qui tiennent à la destruction globulaire et ceux qui tiennent à l'effort de réparation fait par les organes hématopoïétiques. Il existe un moyen fort simple de distinguer les unes des autres : c'est d'étudier plus spécialement les symptômes des anémies par soustraction sanguine où les signes de réparation se trouvent à l'état de pureté. Et, dès à présent, nous décrirons comme phénomène de réparation un signe que beaucoup d'auteurs attribuent à la destruction sanguine, la poïkilocytose.

Poikilocytose. — Ce symptôme, décrit par Quincke, consiste dans l'apparition dans le sang de globules rouges déformés, ovalaires, allongés, en raquette, en larme, en massue, en cornue, etc. On a nié que ces déformations existassent réellement dans le sang circulant, et on les a considérées comme un phénomène produit artificiellement par l'étalement du sang. Nous croyons que les globules rouges déformés existent réellement dans l'organisme car nous avons pu en déceler dans les vais-

seaux; sur des coupes. Et, quand bien même les déformations ne se produiraient qu'au moment de l'étalement sur lame, il n'en est pas moins vrai qu'elles ne se produisent pas avec le sang normal en opérant dans les mêmes conditions : elles décèlent donc, de toute façon, une altération quelconque du stroma globulaire et conservent toute leur valeur séméiologique.

Si nous rangeons la poïkilocytose parmi les signes de réparation sanguine c'est ce que nous en avons constaté l'existence dans les anémies post hémorragiques. Certes nous reconnaissons que ces déformations se trouvent avec toute leur intensité dans les anémies chroniques symptomatiques ou pernicieuses qui sont toutes ou presque toutes, causées par la présence dans le sérum d'une substance soluble destructrice des globules rouges. Mais il n'en est pas moins vrai que nous avons constaté une poïkilocytose nette chez des lapins soumis à des saignées répétées, surtout dans les périodes avancées de leur anémie. Et nous donnerons de plus un argument important en faveur de la nature régénératrice de la poïkilocytose : dans les anémies humaines post-hémorragiques, nous ne l'avons pas généralement trouvée dans les jours qui suivaient immédiatement l'hémorragie, alors qu'elle apparaissait plus tard. Et il est intéressant à ce point de vue de comparer le sang de notre cirrhotique au lendemain de sa première hématémèse, et à la période tout à fait terminale de son anémie par saignées: dans le sang du premier jour, pas de leucocytose, pas de globules nucléés, pas de poïkilocytose ; dans le sang pris la

veille de la mort, leucocytose énorme, abondance de globules nucléés et poïkilocytose considérable. Les déformations globulaires avaient régulièrement augmenté avec les efforts faits par l'organisme pour réparer ses pertes sanguines.

Il existe enfin un dernier argument des plus importants : dans l'anémie aplastique, à moelle jaune, la poïkilocytose manque complètement, parce qu'il n'y a pas réparation du sang ; et pourtant il y a destruction globulaire exagérée comme le prouve l'étude des lésions spléniques et hépatiques.

Nous ne voulons pas néanmoins nier la possibilité d'une poïkilocytose par destruction globulaire ; nous pensons seulement qu'il existe une poikilocytose régénératrice, car on ne pourrait expliquer sans l'adopter les déformations qui se produisent après saignées. On ne saurait en effet dans ce cas les expliquer que par la dilution du sang causé par l'afflux du plasma dans les vaisseaux pouvant déterminer une anisotonie relative du sérum ; mais, comme le fait remarquer Ribierre, cette anisotonie non seulement est douteuse, mais ne saurait produire d'autre phénomène qu'un gonflement des globules et non de véritables déformations. De plus, dans les anémies post-hémorragiques, ces globules déformés persistent dans le sang non pas pendant quelques jours, mais bien après que le sérum est redevenu isotonique : leur présence n'est pas parallèle à l'afflux du plasma dans les vaisseaux mais à la réparation sanguine elle-même puisque Jolly a constaté leur présence pendant plus d'un mois à un moment où le sang contenait près de 3.000.000 de globules.

Apparition de globules nains et géants. — Cette altération qui pour Quincke, faisait partie de ce qu'il avait nommé poïkilocytose doit en être soigneusement distinguée car il ne s'agit plus ici de globules déformés, mais de globules ayant la forme normale, arrondis, bien que leur diamètre soit beaucoup plus petit ou beaucoup plus grand que la normale (macrocytes et microcytes).

Dans les anémies expérimentales, macrocytes et microcytes sont augmentés de nombre (Malassez). Il est rare d'ailleurs que le diamètre des grands globules dépasse 10 μ. 5. Il n'arrivent donc pas à l'hypertrophie considérable qu'on note dans l'ictère, certaines cyanoses (12 ou 13 μ notés par Vaquez et Ribierre (1) ou dans certains cas d'anémie pernicieuse (15 μ.).

D'autre part les petits globules ne descendent pas au-dessous de 6 μ. environ. En aucun cas ils ne peuvent être confondus avec les hématoblastes dont ils diffèrent d'ailleurs par leur forme et leur teneur en hémoglobine (ces microcytes sont en effet, comme nous le verrons, parfois très riches en hémoglobine).

Les globules géants sont généralement beaucoup plus nombreux que les globules nains de sorte que, si l'on établit, au moyen de la chambre claire et de la règle globulimétrique de Malassez, le diamètre moyen des globules rouges, on trouve un diamètre moyen augmenté (8 μ.5; 9 μ. au lieu de 7 μ.5 qui est

(1) Vaquez. Volume des hématies dans les cyanoses avec polyglobulie. *Soc. de Biologie*, 16 juillet 1904.

le diamètre moyen des hématies dans le sang normal.

Il semble prouvé que les grands et petits globules rouges viennent de grands et petits globules nucléés (mégaloblastes et microblastes) qui ont expulsé ou perdu leur noyau comme les normoblastes ordinaires. La pullulation de ces éléments dans la moelle semble le prouver ainsi que leur émigration possible dans le sang.

Polychromatophilie. — C'est la perte plus ou moins marquée des affinités tinctoriales ordinaires du globule rouge ; elle est surtout nette avec l'emploi des bleus basiques ; les hématies au lieu de se colorer en vert, prennent une teinte plus ou moins nettement bleuâtre. Nous la décrirons plus longuement en parlant des symptômes de l'anémie pernicieuse. Disons seulement ici que ce n'est pas arbitrairement que nous rangeons la polychromatophilie parmi les phénomènes de régénération. Déjà Gabritchewski, en décrivant cette altération globulaire en faisait une propriété des hématies *jeunes* : Ehrlich au contraire en fit un signe de dégénérescence ; et nous n'avons pas à rappeler ici les nombreuses discussions auxquelles ce sujet a donné lieu en Allemagne. Il semble bien maintenant que la majorité des auteurs adoptent l'opinion de Gabritchewski, et Dominici donne à l'appui de cette interprétation des arguments très convaincants (1). Nous y souscrirons d'autant plus volontiers que nous avons

(1) Dominici, Article « Moelle osseuse » de la 2e éd. de Cornil et Rauvier.

trouvé la polychromatophilie dans nos cas tant humains qu'expérimentaux, d'anémie post-hémorragique.

Augmentation progressive de l'hémoglobine. — L'augmentation de l'hémoglobine *totale* du sang est constante et continue, et, au début, plus lente que l'augmentation du nombre des globules. Quant à la teneur en hémoglobine de chaque globule, à sa *valeur globulaire* elle est de ce fait, pendant la première période assez faible et même nettement abaissée : puis elle se relève et arrive à dépasser l'unité (Jolly) ; et cette période coïncide justement avec l'époque où le diamètre globulaire est au-dessus de la normale ; pendant cette période les globules volumineux contiennent une grande quantité d'hémoglobine, il y a proportionnellement dans le sang, plus d'hémoglobine que de globules. Voici donc un des symptômes hématologiques les plus importants de l'anémie pernicieuse, l'augmentation de la valeur globulaire, que la physiologie nous montre appartenir à la réparation normale du sang, avec un système hématopoïétique sain, chez des sujets normaux. Ce n'est donc pas un symptôme de destruction mais un symptôme de réparation.

Apparition de globules rouges nucléés. — Cette apparition est plus ou moins précoce, mais constante à la suite des anémies post-hémorragiques abondantes (1), expérimentales ou non. Chez un

(1) Si en effet l'hémorragie n'est pas très abondante les globules nucléés pulluleront dans la mœlle, mais l'hématopoïèse normale étant seulement exagérée mais non troublée, ils n'apparaîtront pas dans le sang.

animal jeune, leur apparition peut être très rapide, et dès le lendemain d'une forte perte de sang il est fréquent d'observer des globules rouges à noyau. Il en est de même chez l'homme et l'âge des sujets a la plus grande importance au point de vue du nombre et surtout de la rapidité d'apparition des globules nucléés dans le sang. Alors que chez notre cirrhotique nous n'avons pu trouver de globules nucléés dans les premiers jours qui suivirent son hématémèse initiale, nous avons, chez une femme jeune, amenée à l'hôpital presque exsangue, à la suite d'une métrorrhagie, pu trouver dès le lendemain de l'hémorragie un nombre relativement élevé de globules nucléés. Mais le malade atteint de cirrhose réagit beaucoup plus rapidement après ses hématémèses ultérieures, son système hématopoïétique ayant déjà été mis en branle par la première hémorragie. Quoi qu'il en soit c'est généralement au bout de deux ou trois jours que la prolifération des globules nucléés dans le sang est le plus intense : les chiffres de 1.000 et 1.500 globules nucléés par mmc. s'observent fréquemment (1). Puis au fur et à mesure qu'angmente le nombre des hématies, les globules nucléés diminuent.

En règle générale, on peut dire qu'ils disparaissent du sang quand le nombre des globules rouges

(1) Dans les anémies par destruction les chiffres peuvent être beaucoup plus élevés : Paton et Goodall ont provoqué, avec la phenylhydrazine des poussées de 3.000 globules nucléés ; nous même avec la nitrobenzine avons obtenu des chiffres plus considérables (5.000 par mmc.). Mais ici, comme nous l'avons dit, un autre facteur peut entrer en jeu : l'action directe du produit toxique sur la moelle osseuse.

atteint 1.500.000 à 2.000.000. Mais ce n'est pas là une règle absolue ; elle est surtout vraie en cas d'anémie aiguë post-hémorragique consécutive à une seule saignée massive. Dans le cas où l'anémie a été produite par des saignées répétées, le réveil de l'activité fonctionnelle des organes hématopoïétiques est plus considérable et l'on peut voir les globules à noyau persister dans le sang jusqu'au moment où le nombre des hématies atteint 2.500.000. Nous verrons que cliniquement, dans les anémies graves c'est seulement quand le nombre des globules rouges tombe au-dessous de 1.500.000 environ (parfois 2.000.000) qu'apparaissent dans le sang les hématies nucléées. Pourtant on peut en observer dans des cas où l'anémie est beaucoup moins intense, et Jolly considère que dans la chlorose d'intensité moyenne, on peut souvent trouver quelques globules nucléés dans le sang (1).

Ces globules à noyau sont presque tous de la taille d'un globule rouge ordinaire et présentent un petit noyau rond extrêmement foncé. Mais on trouve toujours, à côté de ces normoblastes, des globules plus volumineux répondant au type qu'Erlich a nommé « mégaloblastes » et qu'il considère comme résultant d'une formation pathologique du sang. Ils diffèrent des normoblastes non seulement par leur

(1) Nous ne parlons pas ici, bien entendu, de l'anémie dite splénique, ou pseudo-leucémique dans laquelle le nombre des hématies nucléées est considérable avec une déglobulisation relativement peu intense. C'est d'ailleurs un état pathologique plus complexe que les états anémiques, et qui semble se rapprocher de la leucémie myéloïde (Weil et Clerc, Vaquez et Aubertin).

taille qui atteint 9 à 10 μ, mais par leur noyau qui est très volumineux (6 à 7 μ) beaucoup moins foncé, et dans lequel on peut distinguer les détails du réseau de chromatine ; et enfin par leur protoplasme même qui est légèrement polychromatophile.

A-t-on le droit de considérer ces globules nucléés comme anormaux ou plus exactement comme caractérisant un processus anormal de réparation sanguine qui serait spécial à l'anémie pernicieuse ? Nous ne le croyons pas pour plusieurs raisons dont la plus simple est qu'on trouve ces éléments dans le sang à la suite des anémies post-hémorragiques. Nous les avons trouvés en nombre beaucoup moins considérable que les normoblastes, — dans les anémies expérimentales par substances hémolytiques ils peuvent être au contraire en proportion plus élevée que ces derniers comme nous l'avons observé ainsi que Paton et Goodall, — mais nous les avons toujours trouvés : de plus le nombre des formes de transition entre les deux formes est tellement élevé qu'il est souvent difficile de faire un pourcentage exact. Le mégaloblaste représente comme nous l'avons vu, non pas un élément anormal et dévié provenant du normoblaste, mais un stade antérieur de celui-ci. Aussi sa présence dans le sang n'est-elle pas plus anormale en principe que celle du normoblaste : elle est seulement plus rare, plus discrète et correspond à un degré d'anémie plus élevé.

Cette poussée de globules nucléés est bien due à l'effort de la moelle pour compenser la perte de globules rouges. On pourrait la considérer comme liée à la leucocytose qui, comme nous le verrons, se

produit à la suite des hémorragies. Cette leucocytose porte surtout sur les polynucléaires et elle pourrait s'accompagner comme l'a montré Dominici, d'une légère poussée de globules nucléés. Nous ne croyons pas que cette explication soit valable : la poussée d'hématies nucléées qui accompagne la polynucléose des maladies infectieuses est extrêmement discrète par rapport à la leucocytose et le nombre des normoblastes est infime à côté de celui des leucocytes ; nous ajouterons que chez l'homme elle est absolument exceptionnelle (si nous mettons à part la variole) en dehors des états agoniques. Nous avons cherché en vain des globules nucléés dans un grand nombre de cas d'infections graves et nous n'en avons trouvés qu'exceptionnellement. Le cas le plus net que nous ayions rencontré concerne une endocardite ulcéreuse avec septicémie accompagnée d'une leucocytose de 40.000 globules blancs composés presque exclusivement de polynucléaires (88 °/₀); dans ce cas nous avons pu trouver quelques normoblastes sur chaque lame examinée, chiffre relativement peu élevé qui donnerait un pourcentage de 0,05 pour 100 leucocytes environ.

Au contraire, la poussée de globules nucléés qu'on rencontre dans les anémies post-hémorragiques est relativement considérable par rapport à celle des globules blancs, et souvent on peut dire que c'est elle qui est au premier plan, la leucocytose n'étant qu'accessoire. Ainsi dans le cas de Jolly, à une leucocytose de 19.600 globules blancs, correspondait la poussée relativement énorme de 1.270 hématies nucléées par mmc. et encore Jolly, à propos de son

cas, fait-il des réserves sur l'origine de cette leucocytose qui pourrait, d'après lui, être dûe à une infection surajoutée. Les chiffres que nous avons trouvés sont aussi très élevés, 500,700, 1.000 globules nucléés qui parfois coïncidaient avec une leucocytose très forte, parfois avec une augmentation relativement légère des globules blancs. Chez les lapins rendus anémiques les chiffres sont également élevés : toutefois ils sont variables selon les jours : il se produit en effet de véritables poussées de globules nucléés qui d'abord surviennent après chaque hémorragie mais ensuite sont irrégulières.

Pour toutes ces raisons, la poussée des globules rouges nucléés nous semble devoir être attribuée à l'effort fait par la moelle pour produire des éléments hémoglobiques : c'est donc là un phénomène important et capital au point de vue de la rénovation sanguine.

Augmentation des leucocytes du type médullaire. — C'est la « leucocytose post-hémorragique » à laquelle nous faisions allusion tout à l'heure. Son existence a été niée par un certain nombre d'auteurs ; elle semble pourtant exister dans la plupart des cas : Malassez la considère comme certaine et nous l'avons retrouvée chez nos animaux, en dehors de toute infection. Elle atteint souvent les chiffres de 15.000 à 20.000 globules blancs.

Dans les premières heures qui suivent l'hémorragie il est fréquent d'observer de la lymphocytose, mais alors c'est que la leucocytose numérique

n'existe pas encore. Cette lymphocytose est d'ailleurs assez mal expliquée à l'heure actuelle : on admet que les ganglions et la rate, organes vicariants, laissent passer dans le sang les lymphocytes qu'ils produisent à l'état normal. Enfin cette lymphocytose initiale peut manquer, et nous avons souvent constaté, dans les premières heures qui suivent la saignée, une simple diminution numérique des globules blancs sans modification appréciable de la formule leucocytaire.

La vraie leucocytose post-hémorragique est toujours à type polynucléaire ; ces leucocytes atteignent le taux de 85 et même 90 °/₀ au lieu de 50 à 70 °/₀ chiffre qui existe à l'état normal. En même temps, le nombre des éosinophiles s'élève également, quoique en moins forte proportion, de sorte que leur pourcentage peut donner un chiffre moins élevé que normalement. Parfois cependant, il existe une véritable éosinophilie et Ehrlich a insisté sur l'importance des polynucléaires éosinophiles comme signe de réparation sanguine d'un bon pronostic.

C'est là la leucocytose en quelque sorte immédiate qui suit une force hémorragie chez un animal antérieurement sain. Cette polynucléose est d'origine incontestablement et exclusivement médullaire car si l'on sacrifie l'animal à cette période on constate que la rate et les ganglions n'ont subi aucune modification histologique : la moelle osseuse seule est en activité et, à vrai dire, cette activité diffère assez peu de celle qu'elle présente normalement.

Toutefois il est déjà possible de déceler dans le

sang, à cette période, à côté des polynucléaires, et en nombre infime par rapport à ceux-ci, un certain nombre de myélocytes granuleux. Ainsi dès le lendemain d'une forte hémorragie de la délivrance, nous avons pu observer, en dehors de toute infection, une polynucléose de 80 °/₀ et une myélocytose de 0,5 °/₀ environ, chiffre correspondant à peu près au taux des globules nucléés qu'on trouvait dans le sang. Mais le fait est rare et peut manquer ; chez d'autres malades nous n'avons trouvé que quelques myélocytes ou formes de transition neutrophiles comme on peut en trouver dans toute polynucléose très abondante.

La leucocytose immédiate est donc une polynucléose ; mais, si l'on répète les saignées de manière à épuiser les premières réserves de la moelle, on voit peu à peu, dans les poussées leucocytaires successives, des myélocytes se joindre en nombre de plus en plus grand aux polynucléaires qui constituent toujours la majorité des leucocytes. Et ces poussées de myélocytes semblent souvent assez nettement parallèles aux poussées de globules nucléés qui deviennent en effet de plus en plus marquées. C'est que, au fur et à mesure qu'on exige du tissu hématopoïétique un travail plus intense, plus actif et plus répété, l'élaboration des cellules sanguines devient plus hâtive et plus imparfaite et s'accompagne de l'émigration dans le sang d'éléments insuffisamment mûris. Et le parallélisme qu'on voit encore ici entre le mononucléaire granuleux et le globule nucléé s'explique facilement par ce fait que ces deux éléments représentent un même stade des

cellules rouges et des cellules blanches. Nous avons observé chez nos lapins, dans les stades avancés de l'anémie par saignées successives des poussées de 7 à 10 °/₀ de myélocytes neutrophiles, chiffre assez élevé si l'on considère que le nombre total des leucocytes dépassait souvent 20.000.

Quant à l'éosinophilie nous l'avons également observée mais surtout dans les anémies par destruction, et notamment avec la nitrobenzine (36 °/₀ dans un cas de 30.000 globules blancs chez un lapin qui d'ailleurs a parfaitement guéri). Mais nous ne voulons pas considérer ces faits comme appartenant à la réparation normale du sang.

Polynucléose, myélocytose, éosinophilie parfois, sont des signes incontestables d'activité médullaire. Ils révèlent vraisemblablemnet l'effort de la moelle pour réparer les globules blancs perdus par l'organisme en même temps que les globules rouges. Pourquoi la réparation des rouges marche-t-elle si lentement alors que celle des blancs atteint si rapidement un taux exagéré ? c'est peut-être que l'élaboration de l'hémoglobine exige un effort plus considérable, un temps plus long et des matériaux d'assimilation plus nombreux. C'est peut-être aussi parce que chez l'adulte la moelle est plus propre à fabriquer des globules blancs que des globules rouges, probablement parce que le nombre des hématies à rénover est à peu près toujours le même chez un sujet donné tandis que le nombre de leucocytes à produire est plus considérable, l'organisme ayant, à la moindre infection, la nécessité de se défendre par la production rapide et intense des leucocytes,

agents de la défense contre les germes pathogènes.

Quoiqu'il en soit de ces hypothèses, il nous faut retenir ce fait : la poussée des globules rouges nucléés la suite des anémies hémorragiques s'accompagne d'une leucocytose assez intense, et l'on peut assister à l'apparition dans le sang des myélocytes, cellules jeunes qui sont aux polynucléaires ce que les hématies nucléées sont aux hématies parfaites.

Augmentation des hématoblastes. — Les hématoblastes ou plaquettes sanguines augmentent considérablement dans le sang pendant les premiers jours qui suivent une hémorragie : ce fait a été bien montré par M. Hayem. Ils peuvent monter de 200.000 par mmc,,chiffre normal à 500.000 et même un million. M. Hayem considère ce fait comme lié d'une façon étroite à la réparation sanguine puisque, selon lui, les hématoblastes sont destinés, en augmentant de volume, en changeant de forme et en se chargeant d'hémoglobine à former les hématies. La poussée hématoblastique a été depuis, constatée par plusieurs auteurs (Malassez, Jolly), mais la plupart des hématologistes ne lui accordent pas la même signification car l'on discute et l'on discutera encore longtemps sans doute sur la véritable nature de ces éléments. La plupart des auteurs semblent cependant d'accord pour les séparer d'une manière complète des globules rouges et pour leur refuser un rôle direct dans la séparation des hématies ; nous n'avons pas à reproduire ici leurs arguments bien connus (1). Cer-

(1) Voir les travaux de Malassez.

tains auteurs les considèrent comme des éléments leucocytaires, d'autres, — et c'est l'opinion dominante actuellement, — tendent à les considérer comme un produit de désintégration du noyau dans la transformation du globule rouge nucléé en globule adulte : ainsi s'expliquerait le parallélisme qu'on trouve souvent entre la poussée des globules nucléés et la poussée des hématoblastes. Nous ne saurions nous prononcer sur ces diverses interprétations faute de recherches personnelles, et nous nous sommes contentés d'étudier les hémotoblastes dans les anémies humaines. Quoiqu'il soit, les faits découverts par M. Hayem gardent toute leur valeur: la poussée hématoblastique est en effet un phénomène constant au cours de la réparation normale du sang et nous verrons l'importance pronostique que peut avoir son absence dans les diverses formes d'anémie.

Ajoutons enfin que le caillot se rétracte toujours normalement à quelque période que ce soit des anémies expérimentales post-hémorragiques.

ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

Tous les phénomènes que nous avons signalés du côté du sang semblent déceler une suractivité des organes hématopoïétiques, et particulièrement du « tissu myéloïde ». L'étude de ces organes montre en effet qu'ils sont en suractivité ; elle confirme les données de la physiologie normale et en même temps nous montre jusqu'à quel point l'examen du

sang circulant peut nous rendre compte de l'état anatomique et fonctionnel des organes hématopoïétiques.

Moelle osseuse. — Comme on pouvait le prévoir c'est dans la moelle osseuse, organe essentiel de formation des éléments dits myéloïdes, et particulièrement des globules rouges, que l'on trouvera les modifications les plus accusées. Chez les individus jeunes dont la moelle est encore en activité, cette prolifération sera très intense et très active, ce sera une simple hyperplasie : chez les animaux adultes, la prolifération sera plus lente et plus difficile à réaliser. Enfin, chez les animaux assez âgés pour avoir une moelle déjà envahie par la graisse, la néoformation sera relativement très difficile ; aussi chez eux arrive-t-il souvent que des hémorragies d'intensité moyenne soient rapidement mortelles. Pourtant, en employant le procédé des saignées peu abondantes et répétées, on provoque peu à peu une hyperplasie cellulaire de la moelle osseuse assez marquée pour que l'animal répare avec une rapidité extrême les pertes de sang qu'on produit chez lui. Un de nos lapins saigné tous les deux jours de quantités croissantes, était arrivé au bout d'un mois à réparer en 24 heures des pertes considérables correspondant à un million de globules par mmc. Un tel état fonctionnel du système hématopoïétique correspond nécessairement à une hyperplasie considérable du tissu myéloïde. Chez le lapin elle est assez difficile à apprécier car la moelle des os longs reste rouge et active assez longtemps ; c'est seulement une ques-

tion de quantité, et aussi, comme nous le verrons, de morphologie cellulaire. Mais chez le chien âgé dont la moelle diaphysaire est normalement graisseuse, le phénomène est frappant à l'œil nu car la moelle diaphysaire est redevenue absolument rouge et est en pleine activité (Litten et Orth).

Les modifications qu'on produit chez le lapin sont plus difficiles à apprécier au point de vue numérique mais elles n'en existent pas moins très nettement. Au point de vue histologique, elles ont été remarquablement étudiées par Dominici qui a donné un tableau très complet de la moelle du lapin adulte, en état de prolifération, après les anémies expérimentales. Il suffit d'une saignée minime (30 gr. de sang chez un lapin de 3 kilogr.) pour provoquer cette réaction. Elle est surtout nette à la suite des saignées répétées (350 gr. de sang retiré par saignées successives en trois semaines).

Ce qui domine dans de telles moelles osseuses c'est la poussée très intense (relativement) de globules nucléés dont la proportion par rapport aux autres éléments cellulaires peut monter de 6 0/0, chiffre normal chez le lapin adulte, à 20 et 25 0/0 ; et c'est pourquoi la coloration rouge de la moelle est plus intense ici que dans toute autre réaction de cet organe, par exemple la réaction aux infections qui détermine plutôt une poussée leucocytaire. Ce sont les normoblastes qui prédominent, mais les mégaloblastes et les microblastes sont aussi en prolifération manifeste. On trouve de plus des éléments en division soit directe, soit caryocinétique, et ces dernières sont tout particulièrement abondantes.

On peut voir aussi que les normoblastes et les microblastes expulsent leurs noyaux, que les mégaloblastes les perdent parfois par caryolyse, et ainsi prennent naissance les globules rouges de différents types dont nous avons signalé l'existence dans le sang, globules nains, globules géants (plus ou moins polychromatophiles), globules de taille normale mais déformés. On trouve de plus des globules nucléés polychromatophiles (surtout des mégaloblastes) qui perdent ou expulsent leurs noyau avant l'élaboration parfaite de leur hémoglobine et donnent ainsi naissance à des hématies plus ou moins basophiles. C'est là une basophilie en masse, une teinte égale de tout le protoplasma bien différente de la basophilie par granulations qui semble indiquer une dégénérescence du globule rouge.

En même temps, mais à un degré *relativement* moindre se voit une surproduction de myélocytes granuleux neutrophiles, éosinophiles et basophiles, ainsi que de polynucléaires et de formes de transition. Le nombre des polynucléaires augmente en effet notablement dans les moelles en suractivité: à l'état physiologique on n'en trouve qu'un assez petit nombre ; au contraire dans la moelle des animaux saignés, ils sont en très grande quantité, et c'est peut-être le phénomène le plus frappant au premier abord.

Enfin on voit pulluler dans la moelle les formes antérieures au myélocyte et ou globule nucléé, formes mononucléées non granuleuses, de sorte que le pourcentage cellulaire de ces moelles actives donne un chiffre souvent très élevé de ces mononu-

cléaires non granuleux (d'où peut-être le nom défectueux de « moelle lymphoïde » adopté par les auteurs anglais et allemands pour désigner des moelles dont la prolifération n'est rien moins que lymphoïde). Ces cellules sont schématiquement au nombre de trois :

1° La grande forme d'irritation de Turk, cellule volumineuse à gros noyau vésiculeux assez clair, à protoplasma assez peu étendu, plus ou moins régulier, très basophile et coloré par les bleus basiques d'une façon *beaucoup plus intense* que le noyau. Cette cellule grâce à son aspect paradoxal se reconnaît tout d'abord : elle est d'ailleurs nettement reconnaissable sur des préparations traitées à l'hématéine-éosine-orange car son protoplasma prend l'hématéine avec presque autant d'intensité que les bleus basiques.

2° Le petit myélocyte basophile de Dominici, à petit noyau arrondi, à protoplasma peu étendu très nettement basophile, qui se chargera peu à peu de granulations en même temps qu'il perdra sa basophilie pour devenir le petit myélocyte granuleux.

3° Enfin un mononucléaire assez volumineux, à noyau arrondi, vésiculeux (rappelant, en plus petit, celui du mégaloblaste) à protoplasma arrondi, parfois très étendu, non basophile — ou à peine basophile le plus souvent tout à fait incolore. Ces derniers éléments sont en somme de grands lymphocytes « de grands mononucléaires ». Un grand nombre d'auteurs allemands les appellent lymphocytes. Nous n'y voyons aucun inconvénient à condition que ce soit là une simple désignation morphologique.

Pour les auteurs qui admettent la conception dualiste du tissu hématopoïétique (Ehrlich, Dominici) ces derniers mononucléaires font partie du tissu lymphoïde aberrant qui existe toujours dans la moelle osseuse, et leur prolifération est sans importance et n'a aucun rapport avec la formation des myélocytes et des globules rouges ; ils admettent néanmoins que cette prolifération est réelle et parfois très marquée ; il faudrait voir là un simple phénomène de synergie. Pour nous, au contraire, cette poussée est significative, et elle représente le premier stade de ces éléments de sorte qu'on peut voir à la fois proliférer dans la moelle tous les degrés évolutifs des éléments du sang, depuis le « lymphocyte » incolore jusqu'aux formes adultes et parfaites.

Toutes ces modifications histologiques se traduisent par une augmentation numérique considérable des cellules de la moelle, bien visible sur les impressions et surtout sur les coupes. Au point de vue qualificatif, elles se traduisent par une déviation de la formule cellulaire normale de la moelle adulte : il y a augmentation plus ou moins considérable des globules rouges nucléés et des mononucléaires non granuleux dont nous avons donné la description; il en résulte une diminution apparente des mononucléaires granuleux. Voici par exemple le pourcentage médullaire de quatre lapins : le premier adulte normal, le second (C) soumis à des saignées successives (600 gr. en cinq semaines), le troisième (G) atteint d'anémie aiguë par injection de nitrobenzine est mort en deux jours ; le quatrième (L) d'anémie plus

lente est mort en six jours. Tous ces lapins sont âgés de plus deux ans ;

	Normal	C	G	L
Myélo granuleux....	56.94	25.14	41.77	34.47
Polynucléaires.....	5.20	17.81	20	5.07
Mon. non gran.....	31.15	30.28	16	8.20
Cell. de Turk.....		1.60	0.80	
Globules nucléés....	6.61	25.17	21.12	52.34

On notera chez le lapin saigné (C) l'augmentation considérable des globules nucléés, l'augmentation des polynucléaires et la diminution apparente des mononucléaires granuleux qui, en réalité, sont en beaucoup plus grand nombre que chez l'animal témoin. Le chiffre de 25 % qu'atteignent dans le pourcentage les globules à noyau, doit être considéré comme un maximum pour la réparation sanguine normale (les animaux traités par des poisons destructeurs atteignant des chiffres beaucoup plus élevés mais qui doivent être interprétés différemment) ; et il est rare d'observer des chiffres aussi élevés dans les anémies humaines ; ainsi, notre malade aux hématémèses répétées avait une moelle active, rouge, où les aréoles graisseuses avaient presque complètement disparu, mais dans cette moelle riche en polynucléaires et en mononucléaires non granuleux les globules nucléés n'atteignaient que le chiffre de 12 %.

Enfin les mégacaryocytes augmentent de nombre, mais ils ne présentent pas de phénomènes macrophagiques bien nets.

Rate. — Le phénomène primordial, nécessaire et suffisant pour la réparation sanguine, est l'hyperplasie de la moelle qui seule à l'état normal, produit des globules rouges et des leucocytes granuleux. Mais on peut voir en même temps, par une synergie remarquable, les organes à structure lymphoïde qui, à l'état normal ne produisent que des mononucléaires non granuleux, entrer en activité, non pas tant pour former des leucocytes de ce type que pour élaborer des leucocytes granuleux du type médullaire, et surtout des globules rouges.

Cette suractivité myéloïde de la rate est réveillée soit au cours des états infectieux : elle forme alors des leucocytes et accessoirement des globules nucléés, soit au cours des états anémiques ; elle forme alors des globules nucléés et accessoirement des leucocytes.

Chez un lapin adulte, il suffit d'après Dominici, d'une saignée de 50 grammes pour déterminer dans la rate la pullulation des hématies nucléés en assez grand nombre. En même temps, des myélocytes granuleux ou non s'y développent, et ce serait nous répéter que de les décrire à nouveau. Après des saignées successives on obtient d'après Dominici, une splénomégalie avec transformation myéloïde complète et totale. Personnellement nous n'avons pas, par ce procédé, obtenu de splénomégalie véritable et la transformation myéloïde incontestable et marquée que nous avons observée dans ces cas ne saurait être qualifiée de massive et totale puisque les corpuscules de Malpighi persistaient avec leur structure normale et ne présentaient qu'à la périphérie une transformation

basophile ou granuleuse. Quoi qu'il en soit de ces points de détail la transformation myéloïde de la rate est très marquée dans ces cas. Rappelons enfin que nous n'avons pas trouvé, après saignées, de phénomènes macrophagiques bien notables : ces phénomènes sont au contraire des plus marqués dans les anémies par *destruction* provoquées par la nitrobenzine comme nous l'avons fait, par la phénylhydrazine (Paton et Goodall) par l'eau distillée (Ribadeau-Dumas). Dans ces cas la splénomégalie est due sans doute en partie à la réaction myéloïde et en partie aux phénomènes hémolytiques. L'absence de signes notables d'hémolyse dans les rates d'animaux saignés nous autorise pleinement à considérer les lésions trouvées dans ces cas comme dues à la réparation sanguine seule.

Ganglions. — La transformation myéloïde se produit dans les ganglions avec beaucoup moins de facilité que dans la rate. Il peut néanmoins, d'après Dominici, s'observer parfois seulement à l'état d'ébauche, et surtout chez les animaux âgés.

Des phénomènes analogues ont été parfois observés par Dominici dans les plaques de Peyer, beaucoup moins dans les follicules lymphatiques de l'appendice, et par Ghika dans le Thymus.

Toutes ces lésions sont des plus rares et ont plutôt une importance anatomique que physiologique. Personnellement nous ne les avons point observées où elles nous ont semblé douteuses.

Que faut-il conclure de cette espèce de synergie entre ces deux organes hématopoïétiques en appa-

rence si dissemblables, la moelle et la rate ? qu'ils contiennent chacun les deux sortes de tissus hématopiétiques. le myéloïde et lymphoïde, coexistant dans l'organe, n'ayant entre eux que des rapports de contiguïté, et dont l'un prédomine d'une façon manifeste ? ou bien qu'il n'y a pas une différence essentielle entre les deux tissus, mais que la moelle osseuse est plus élevée en organisation et a seule à l'état normal, le pouvoir d'élaborer l'hémoglobine et les granulations, ces deux substances qui font la véritable valeur fonctionnelle des deux éléments du sang ?.

Nous avons indiqué plus haut pourquoi nous penchions vers cette dernière conception, qui seule peut expliquer à la fois les phénomènes pathologiques des anémies et des diverses formes de leucémie. Quoi qu'il en soit de l'interprétation il est incontestable que si le pouvoir de formation de l'hémoglobine et des granulations est à l'état normal spécial au tissu médullaire, il peut être acquis par les autres organes hématopoïétiques dans certaines conditions pathologiques parmi lesquelles il faut citer au premier plan les états anémiques.

CHAPITRE III

LE SANG DANS LES ANÉMIES CRYPTOGÉNÉTIQUES

Quand on lit la description des caractères du sang dans l'« anémie pernicieuse » on est frappé du grand nombre de ces caractères, ainsi que de l'inconstance de chacun d'eux. Seule, la diminution considérable des globules rouges est le symptôme sur lequel s'accordent tous les auteurs. En dehors de ce caractère on a surtout signalé :

L'augmentation de la valeur globulaire, symptôme habituel mais qui peut parfois manquer (Engel) ;

La diminution des leucocytes, signalée par Quincke, Hayem, mais à laquelle Litten refuse toute importance car il a plusieurs fois observé une légère leucocytose ;

La formule leucocytaire à type lymphocytique qui d'ailleurs, de l'aveu de Bloch et Hirschfeld, manque souvent puisqu'on a observé de la polynucléose ;

La diminution des hématoblastes, découverte par M. Hayem et niée par un grand nombre d'auteurs.

La poïkilocytose, considérée par Quincke comme caractéristique mais qui se voit dans d'autres anémies et manque dans certains cas d'anémie pernicieuse.

La polychromatophilie qu'on peut également ne pas trouver dans des cas très nets ;

La présence de globules rouges à noyau, phénomène rare et terminal pour M. Hayem, constant au contraire pour la majorité des auteurs, mais qui peut manquer complètement ;

La présence de myélocytes observée par les uns et niée par les autres ;

L'absence de rétractilité du caillot considérée comme caractéristique pour M. Hayem, mais qui manque dans la plupart des cas.

On le voit, rien n'est plus variable ni plus discuté que les caractères du sang dans l'anémie pernicieuse. De plus il n'est aucun de ces signes qui n'ait été trouvé dans les anémies symptomatiques.

En réalité la présence ou l'absence de tel ou tel signe n'est pas un phénomène dû au hasard. Certains de ces symptômes coexistent toujours entre eux et coexistent avec un état particulier des organes hématopoïétiques ; il existe de véritables groupements symptomatiques correspondant à des lésions particulières ; il existe des types anatomo-cliniques de l'anémie pernicieuse dans lesquels l'état du sang est toujours semblable à lui-même. Dans les uns, l'organisme se défend contre l'anémie par une réaction médullaire plus ou moins intense, mais du type normal ; dans les autres la moelle, impuissante, est incapable de réagir, ou ne peut réagir que par une prolifération du type embryonnaire, pourrait-on dire. A chacun de ces états physio-pathologiques correspond un état particulier du sang que nous allons étudier.

1° RÉACTION MYÉLOIDE NORMALE (FORME ORTHOPLASTIQUE)

Ce groupe comprend la presque totalité des cas d'anémie pernicieuse. Dans ces cas le système hématopoïétique réagit à la destruction globulaire, avec plus ou moins d'intensité, mais d'une façon très nette. Cette réaction est considérée comme anormale par la plupart des auteurs : Ehrlich, s'appuyant sur la présence des mégaloblastes la considère comme déviée et a donné à cette forme d'anémie le nom de « forme métaplastique » généralement acceptée aujourd'hui ; Dominici considère que cette réaction médullaire est *aberrante* et *inefficace* : inefficace peut-être, puisque la déglobulisation s'accentue généralement — et pourtant il n'y a pas de différence essentielle, il y a seulement une différence de degré entre les cas où la réaction est inefficace, cas ordinaires, et ceux où elle est efficace, c'est-à-dire où le malade guérit. Aberrante, voilà ce qui n'est pas prouvé et nous verrons, en analysant les symptômes hématologiques de l'anémie pernicieuse commune que ces symptômes diffèrent assez peu de ceux de la réparation normale.

Pour nous, la réaction sanguine dans ces cas, ne diffère pas assez de la réaction normale, étudiée plus haut, pour qu'on lui donne le nom de « métaplastique » qui implique naturellement une déviation marquée du type cellulaire des éléments sanguins mis en circulation. C'est à d'autres formes que doit être réservé ce nom de métaplastique. Mais

le tableau hématologique de l'anémie pernicieuse commune diffère peu de celui de la réparation normale du sang, il se retrouve à l'état d'ébauche dans toutes les anémies de quelque intensité, ainsi que dans certaines affections du sang dont la plus connue est le purpura infectieux que Lenoble a nommé à cause de cette réaction même « purpura myéloïde ».

Ce qui caractérise en réalité cette réaction physiologique, c'est plutôt *son peu d'intensité*, du moins par rapport à la gravité de la cause déglobulisante. Généralement en effet, au moment ou nous observons les malades, la réaction myéloïde, malgré une anémie extrême, est relativement très faible, mais il est probable qu'on a affaire dans ces cas à des organismes surmenés et vaincus et qu'au début de la maladie la réaction ait été plus forte ; nous avons observé ainsi des cas avec forte réaction ; aussi les malades se sont-ils améliorés et ont-ils guéri pour une période dont nous ne pouvons préciser la durée.

La diminution des globules rouges peut être extrêmement marquée dans ces formes et les chiffres de 500.000.400.000 hématies ne sont pas rares. Toutefois, en général, l'intensité de la réaction myéloïde n'est pas rigoureusement en rapport avec l'intensité de l'anémie. Nous dirons même qu'il est plus fréquent peut-être de voir une réaction franche et intense avec une anémie qui avoisine 1 million qu'avec une extrême déglobulisation qui tombe au-dessous de 500.000. C'est probablement qu'à cette période l'organisme est surmené et que l'appareil hématopoiétique a épuisé ses forces.

Le nombre des globules rouges reste donc un des facteurs les plus importants du pronostic de l'anémie pernicieuse, mais il ne saurait suffire à établir la caractéristique de l'état du sang car les autres éléments ne sont pas toujours en rapport avec lui.

Valeur globulaire. — La teneur du sang en hémoglobine est nécessairement très diminuée mais pas au même point que le chiffre des globules rouges ; et il est fréquent de voir, par exemple, une anémie de 700.000 globules rouges dont la charge hémoglobique totale équivaut à 900.000 ou même 1.000.000. Cette augmentation de la valeur globulaire est un signe classique sur lequel nous n'avons pas à insister mais qu'on a donné comme signe diagnostique entre l'anémie pernicieuse et certaines anémies symptomatiques. Nous avons constaté l'augmentation de la valeur globulaire dans des cas de cancer de l'estomac à forme anémique ; ce signe n'est donc pas spécial à l'anémie pernicieuse comme M. Hayem l'avait déjà noté.

Bien plus, on peut l'observer dans la réparation normale et rapide du sang chez des sujets dont on peut considérer les organes hématopoiétiques comme sains et qui guérissent avec une grande facilité : l'augmentation de la valeur globulaire était en effet très nette dans le cas rapporté par Jolly. Enfin ce n'est pas un phénomène lié nécessairement à l'intensité de l'anémie puisque nous l'avons observé plusieurs fois chez des sujets en état d'amélioration, dont le chiffre globulaire dépassait 1.500.000 et même 2.500.000 et qui néanmoins

conservaient une valeur globulaire extrêmement élevée.

Pour ces raisons, l'augmentation de la valeur globulaire nous paraît être surtout un phénomène en rapport avec la régénération du sang. Est-il lié à une charge plus grande de chaque globule en hémoglobine ? la chose est fort difficile à apprécier et peu probable étant donné le nombre des éléments polychromatophiles qui ont nécessairement une faible teneur en hémoglobine. Il est plus vraisemblable que cette augmentation de la valeur globulaire tient à la présence des globules géants si nombreux dans l'anémie pernicieuse.

Poïkilocytose. — Les déformations globulaires sont très marquées en général dans cette forme d'anémie, et c'est dans l'anémie pernicieuse qu'on les observe avec toute leur intensité : c'est pourquoi les premiers auteurs qui se sont occupés de cette affection ont considéré la poïkilocytose comme la lésion caractéristique du sang dans l'anémie pernicieuse. Mais il ne faudrait pas voir dans ces globules déformés, en poire, en larme, en bissac, en gourde, globules allongés, étirés, envoyant des prolongements en forme de pseudopodes un symptôme caractéristique de l'anémie pernicieuse: D'une part ils s'observent avec la même intensité dans toutes les anémies symptomatiques que nous connaissons, anémie cancéreuse et chloro-anémies diverses. Ils se voient même dans la chlorose simple ; d'autre part ils manquent complètement dans une forme d'anémie pernicieuse, dans la forme aplastique.

Ce dernier fait, on le conçoit, a une importance considérable : il nous montre d'une façon très nette ce que nous savions déjà, que la poïkilocytose n'est nullement en rapport avec l'intensité de l'anémie, puisqu'on peut voir une anémie de 300.000 globules rouges sans déformations globulaires. De plus il doit nous conduire à cette conclusion logique : la poïkilocytose n'est pas — ou du moins n'est pas exclusivement, — un symptôme de dégénérescence globulaire puisque dans les anémies dont nous parlons et qui ne présentent pas de poïkilocytose, on trouve dans le foie et la rate, du pigment ferrique indiquant une destruction certaine des globules rouges. Et enfin nous devons nous demander si la poïkilocytose n'est pas surtout et avant tout un signe de régénération. Nous l'avons signalée en effet dans la régénération normale du sang ; nous ajouterons seulement qu'elle se voit avec une intensité considérable dans l'anémie splénique myéloïde, où les signes d'hyperactivité du tissu myéloïde sont à leur maximum surtout pour la série hémaglobique, et où souvent l'anémie n'est pas très considérable (3.000.000 de globules).

La poïkilocytose semble donc être, en grande partie tout au moins, un symptôme de régénération et c'est à ce titre qu'elle appartient au tableau hématologique de l'anémie à réaction myéloïde.

Globules nains et globules géants. — C'est encore là un caractère constant dans l'anémie pernicieuse d'après les classiques, — constant dans les formes à réaction myéloïde, dirons-nous.

Ce phénomène doit être distingué avec soin de la poïkilocytose, bien qu'il l'accompagne souvent, mais non toujours, et bien qu'il soit l'indice du même travail de réparation hâtif et incomplet fourni par la moelle entrée en reviviscence. Il s'agit en effet, ici, de globules ayant la forme du globule rouge normal, sensiblement circulaires et dont les deux diamètres perpendiculaires sont égaux, mais beaucoup plus petits ou beaucoup plus grands que les globules sains.

On sait que le diamètre moyen des globules rouges est de 7, 4 μ à 7, 5 μ selon Malassez et que dans le sang normal les globules au-dessous de 6,5 et au-dessus de 8,5 sont d'une extrême rareté ; dans l'anémie pernicieuse, le nombre des petit globules est considérable; ils descendent souvent jusqu'à 5 μ mais le nombre des grands globules est beaucoup plus considérable encore, ce qui fait que la dimension globulaire moyenne est augmentée. Les globules de 8, 5, de 9 μ sont extrêmement fréquents ; il n'est pas rare d'en trouver qui atteignent 12 et même 15 μ (mégalocytes). La grande quantité de mégalocytes est un des caractères importants de l'anémie pernicieuse, de même que l'augmentation de la valeur globulaire qui lui est généralement parallèle.

Mais pour que cette appréciation des dimensions globulaires ait une réelle valeur diagnostique, il faut qu'elle soit mesurée le plus rigoureusement possible et pour cela, le meilleur procédé est la mensuration des globules avec la règle globulimétrique de Malassez, d'après un dessin fait à la chambre claire à un

grossissement connu, sur une préparation sèche, non colorée et non fixée. On évalue ainsi les dimensions d'un certain nombre de globules et l'on peut établir non seulement une moyenne qui, en cas de grandes variétés de taille en particulier pourrait être tout à fait trompeuse, mais une courbe où sont représentés, proportionnellement à leur nombre les globules de chaque dimension. A l'état normal, on a une courbe à sommet très aigu répondant à 7,5 environ ; dans les cas à grandes déformations globulaires, la courbe tend à se rapprocher de plus en plus du plateau (1).

Quand il existe de la poïkilocytose, cette courbe est d'ailleurs assez difficile à établir à cause même des déformations qui rendent plus délicates les mensurations : On arrive néanmoins par ce procédé à une appréciation suffisamment exacte pour que la limite d'erreur n'excède pas 1/4 de μ environ.

La variabilité des dimensions globulaires, avons-nous dit, est à distinguer de la poïkilocytose, qui est un phénomène tout différent. Mais il est évident que les globules nains et les globules géants sont susceptibles de déformations eux aussi. Toutefois, il nous a semblé que les plus grands présentaient moins d'irrégularités de forme que les globules de taille moyenne, et qu'ils se rapprochaient tous sensiblement de la forme en disque du globule normal.

Est-ce là un phénomène spécial à l'anémie pernicieuse ? En aucune façon, puisque Malassez a mon-

(1) Voir les proportions relatives des globules nains et géants dans notre observation V.

tré que cette irrégularité existait dans la réparation du sang, après saignée chez des animaux sains, et qu'il a établi des courbes presque superposables à celles que notre maître, M. Vaquez, a établies avec le sang de malades atteints d'anémie pernicieuse. Jolly a également signalé le fait chez l'homme, et des courbes qu'il publie se rapprochent d'autant plus du plateau que la réparation du sang est plus active, c'est-à-dire qu'on se trouve plus près de l'hémorragie initiale. Pas plus que les autres caractères que nous avons énumérés, l'abondance de globules nains et de globules géants et l'augmentation du diamètre moyen ne sont caractéristiques de l'anémie pernicieuse. Elles révèlent un effort compensateur et non une destruction globulaire.

Polychromatophilie. — Il est fréquent de voir, dans des anémies pernicieuses très intenses, un certain nombre de globules rouges se colorer d'une façon plus pâle par l'éosine, ce qui semble indiquer une charge hémoglobique plutôt faible. Mais il peut exister un autre phénomène : Certains globules, plongés dans un mélange basique et acide, par exemple, prennent une coloration légèrement violacée et non franchement rose indiquant une affinitié tinctoriale troublée et non plus élective pour les couleurs acides. Ce phénomène est plus ou moins accentué et l'on voit des teintes intermédiaires entre le rose franc et le violet tirant sur le bleu. Le phénomène est d'ailleurs presque aussi net avec une couleur neutre comme l'hématéïne qu'avec une couleur basique comme le bleu de tolui-

dine. C'est là une polychromatophilie totale qu'on doit distinguer de la polychromatophilie partielle où certaines parties du protoplasma prennent une teinte violacée et ressemblent ainsi à de véritables granulations basophiles dans les globules rouges. Nous avons pu observer nettement la première forme dans les préparations d'anémie pernicieuse ; elles nous ont semblé plus fréquentes dans les mégalocytes ou globules rouges volumineux ; parfois même il pourrait être difficile, tant est grande l'imprégnation violette du protoplasma, de distinguer de tels globules des leucocytes, si la distinction ne pouvait se faire grâce à l'existence d'un protoplasma et d'un noyau qu'on peut mettre en évidence.

Les microcytes présentent souvent une basophilie totale encore plus marquée ; quant aux globules de taille normale, qui sont presque tous extrêmement déformés, ils présentent une polychromatophilie variable, le plus souvent irrégulière et inégalement répartie sur le corps globulaire, plus marquée à la périphérie, tandis que la région centrale est pâle, plus marquée d'un côté, en croissant, plus marquée à la plus volumineuse des extrémités quand le globule est en forme de poire ou de larme. Il y a donc à la fois polychromatophilie quantitative et polychromatophilie qualitative, visibles non seulement avec les bleus basiques, mais aussi avec le triacide (fuchsinophilie) et même à l'hématéine-éosine.

Nous n'avons pas observé la polychromatophilie en granulations dans l'anémie pernicieuse ; c'est d'ailleurs une lésion dont on discute beaucoup actuellement la signification, certains en faisant un

phénomène de régénération, d'autres un phénomène de dégénérescence.

Quant à la polychromatophilie en masse, celle qui se voit si souvent dans les grands globules de l'anémie pernicieuse, elle est considérée actuellement comme un phénomène de régénération ; et il nous semble que sa coexistence avec d'autres phénomènes de réparation, ainsi que la présence d'éléments analogues dans la moelle en activité, doit nous la faire interpréter comme telle.

Globules rouges nucléés. — Leur présence est, pour la plupart des auteurs, absolument constante dans l'anémie pernicieuse ; la proposition est sous cette forme, inexacte : on doit dire qu'elle est absolument constante dans les formes à réaction myéloïde, c'est-à-dire dans l'immense majorité des cas. Aussi, leur absence bien constatée est-elle un phénomène anormal qui, comme nous le verrons, coexiste avec des symptômes hématologiques tout à fait spéciaux, trahissant l'insuffisance médullaire.

A quel degré d'anémie les globules nucléés apparaissent-ils dans le sang ? Ce point, en ce qui concerne l'anémie pernicieuse, est assez difficile à préciser car le plus souvent les malades ne viennent consulter que quand leur chiffre globulaire est tombé au-dessous de 1 million, c'est-à-dire à une période où les globules nucléés existent en grand nombre dans le sang. On peut admettre que c'est à partir de 1.500.000 qu'ils apparaissent d'une manière constante, ce qui confirme ce que nous savons des anémies symptomatiques. Mais il est fréquent d'observer des anémies cryptogénétiques où le chiffre glo-

bulaire atteint plus de 2 millions et où l'on trouve néanmoins dans le sang une quantité notable de globules nucléés. Il s'agit presque toujours dans ces cas de périodes d'amélioration succédant à des périodes d'anémie plus intense.

Le *nombre total* des hématies nucléées contenues dans le sang circulant est des plus variable. Nous avons dit que, d'une manière générale, ce qui caractérisait l'état du sang dans l'anémie pernicieuse, c'était le peu d'intensité de la réaction myéloïde par rapport à l'importance de la déglobulisation contre laquelle elle doit lutter. Aussi trouvera-t-on dans le sang un nombre assez peu considérable d'hématies nucléées. Les chiffres qu'on trouve d'ordinaire sont 1 $^1/_2$, 2, 2 $^1/_2$ pour 100 leucocytes (voir nos observations) ce qui, étant donnée la leucopénie fréquente, constitue des chiffres assez peu élevés. Néanmoins ces chiffres sont loin d'être négligeables et le fait qu'on ne les trouve jamais dans les cachexies sans anémie suffisent à montrer leur importance. Parfois le nombre des globules nucléés est encore plus faible; on n'en trouve que 1 pour 200, 1 pour 300 leucocytes; c'est également l'indice d'une réaction myéloïde affaiblie, mais néanmoins incontestable par rapport à la faible leucocytose ; et il nous est arrivé plusieurs fois d'être consulté par nos collègues, qui, étant donné le faible nombre des globules nucléés trouvés se croyaient en présence de formes aplastiques dans des cas où l'intensité de la poïkilocytose et de la polychromatophilie suffisaient pour infirmer ce diagnostic. Il est donc nécessaire, avant de nier l'existence des globules nucléés de faire des examens

répétés sur plusieurs lames, d'établir des pourcentages exacts et surtout de ne pas considérer comme négligeable la présence d'un nombre relativement peu considérable de ces éléments.

Enfin, parfois, le nombre de globules à noyau est beaucoup plus élevé, et l'on note les chiffres de 4, 5, 6 pour cent leucocytes. Ce sont là des cas très rares, mais ils ont une grande importance au point de vue du pronostic. Ce sont des cas à forte réaction myéloïde où l'abondance des hématies nucléées coïncide avec une abondance parallèle de myélocytes. Ces signes indiquent, conformément aux idées que nous impose l'étude physiologique de la réparation du sang, une activité formatrice notable des organes hématopoïétiques, c'est-à-dire un pronostic relativement favorable, — à condition que la cause de la déglobulisation ne soit pas trop accentuée. Nos observations en sont un exemple des plus convaincants : nous n'avons observé que deux fois une telle intensité de la réaction myéloïde (5 pour 100 leucocytes dans l'obs. VIII, 6 pour 100 dans l'obs. VII). Or, dans ces deux cas les malades ont été rapidement améliorées, grâce peut-être à l'opothérapie médullaire qui, disons-le tout de suite, s'est toujours montrée impuissante dans les formes à réaction myéloïde faible ou nulle.

Enfin certains auteurs ont noté des chiffres beaucoup plus élevés (plus de 10.000 par mmc. dans un cas de Billings). De telles observations sont à notre avis, discutables et se rapprochent plus étant donnée surtout la splénomégalie notable que présentaient les malades, de « l'anémie pseudo-leucémique » à

forme myéloïde (Weil et Clerc, Vaquez et Aubertin).

En résumé le nombre des hématies nucléées oscille généralement dans l'anémie pernicieuse autour des chiffres de 1,2 ou 3 pour 100 leucocytes, chiffre relativement faible, mais non négligeable. Souvent il est plus faible encore sans qu'on doive en conclure que la réaction myéloïde fait défaut : les autres phénomènes hématologiques sont là pour le montrer.

Variations et poussées des hématies nucléées. — De plus, au cours de ces anémies à faible réaction myéloïde, il peut se produire des augmentations temporaires du nombre des globules nucléés, de véritables poussées formatrices coexistant le plus souvent avec une légère leucocytose et une myélémie notable. Ces poussées d'érythrocytes peuvent se voir dans différentes conditions :

Ou bien elles sont en rapport avec une infection intercurrente, et l'on a alors une polynucléose concomitante.

Ou bien elles suivent de près une période de déglobulisation plus intense, pendant laquelle la fièvre s'élève et l'anémie s'aggrave rapidement : ce sont là des poussées qui précèdent et indiquent une amélioration : en effet, peu après l'augmentation des érythrocytes survient une augmentation des hématies et une légère amélioration de l'état du sang.

Enfin il existe d'autres poussées de globules nucléés qui ne précèdent pas une amélioration, après lesquelles au contraire le chiffre globulaire continue de baisser, et dont la signification nous échappe.

Un dernier point important consiste dansla disparition des globules nucléés dans les jours qui précèdent la mort, phénomène fréquemment observé. On peut inversement voir à la période terminale une poussée d'érythrocytes comme l'a signalé Strauss(1). On sait que M. Hayem qui n'accorde aux globules nucléés qu'un rôle adjuvant dans la réparation sanguine, à déjà insisté sur les faits pour montrer que les globules à noyau n'apparaissent dans le sang que quand la rénovation hématoblastique est définitivement épuisée, c'est-à-dire dans les derniers jours. Trop d'observations plaident contre cette interprétation pour que nous nous y arrêtions longuement : en particulier, dans le cas de Strauss, la poussée terminale de globules nucléés avait été précédée dans des phases moins avancées de la maladie d'autres poussées éphémères et la moelle était complètement rouge et revenue à l'état fœtal.

Mégaloblastes et Normoblastes. — En général la majorité des globules nucléés sont des normoblastes ou cette forme de transition décrite plus haut à noyau clair mais déjà moins volumineux que celui du mégaloblaste, à protoplasma relativement plus large par suite de cette rétraction du noyau. Le véritable mégaloblaste existe aussi en nombre assez élevé avec son gros noyau vésiculeux et son bord protoplasmique étroit parfois légèrement violacé. Quant aux microblastes ils existent également mais en très faible quantité.

(1) Soc. de méd int. de Berlin, 1898.

Il existe, dans le sang de l'anémie pernicieuse, une analogie frappante entre les globules rouges à noyau et les hématies : apparition des globules géants qui n'existent pas dans le sang normal ; apparition de mégaloblastes ; apparition de microcytes et apparition de microblastes ; enfin prédominance des premiers sur les seconds assez nette pour que, si l'on dresse pour les globules rouges nucléés une courbe analogue à celle des hématies, on trouve une moyenne sensiblement supérieure à celle des dimensions des normoblastes. Ces phénomènes s'accordent bien avec l'idée de la majorité des auteurs pour qui les macrocyles dérivent *directement* des mégaloblastes et les microcytes des microblastes. En effet, dans l'anémie pernicieuse, le mégaloblaste ne termine pas son cycle normal vers le normoblaste : il perd son noyau par caryolyse, avant qu'il ne se soit rétracté et donne naissance aux globules géants plus ou moins polychromatophiles.

Mais, quel que soit le nombre des éléments de taille anormale, le normoblaste est de beaucoup l'élément prédominant dans le sang de l'anémie pernicieuse. Aussi ne dirons-nous pas avec Ehrlich que cette maladie est une anémie *à mégaloblastes*, mais une anémie *avec mégaloblastes*, ce qui n'est pas exactement la même chose. De plus, le nombre des formes de transition entre les deux est toujours en nombre considérale.

Cette distinction si tranchée entre le normoblaste et le mégaloblaste, cette importance exagérée donnée à ce dernier élément a été surtout dictée par la

nécessité de trouver un caractère différentiel entre l'anémie pernicieuse et les anémies symptomatiques : les auteurs ont considéré le mégaloblaste comme un élément anormal et l'ont donné comme caractéristique de l'anémie pernicieuse. Or le mégaloblaste n'est ni « anormal » puisqu'on le trouve dans la moelle à l'état physiologique, ni caractéristique puisqu'on a signalé sa présence dans des anémies symptomatiques et même dans l'anémie post-hémorragique. De plus, sa présence ne saurait entraîner un pronostic fatal puisqu'il existe dans certaines anémies spléniques suivies de guérison, et aussi dans l'anémie du type pernicieux à évolution favorable (voir nos observations VII et VIII). Nous croyons avoir montré que le tableau hématologique de l'anémie pernicieuse ne diffère de celui des autres anémies que par son intensité et non par son essence même. Aussi ne saurait-on accorder à la présence des mégaloblastes la signification diagnostique et pronostique que la majorité des auteurs allemands leur attribuent.

Nous devons signaler enfin la polychromatophilie, exceptionnelle chez les normoblastes, assez fréquente au contraire chez les mégaloblastes dont le protoplasma présente une teinte violacée ou même légèrement bleutée avec le mélange éosine-orange-bleu. Elle coexiste généralement avec la polychromatophilie des globules géants.

Les globules à noyau ne présentent pour ainsi dire jamais de déformations comme les hématies.

Formes anormales. — Parmi les formes anormales que peuvent présenter les globules à noyau les

unes n'ont d'anormal que leur présence dans le sang car on les trouve dans la moelle normale à l'état d'activité : ce sont surtout des formes de passage ou de transition caractérisant une évolution un peu hâtive de ces éléments. Les autres sont véritablement pathologiques, déviées, pourrait-on dire, ce sont des formes déviées qu'on ne trouve pas à l'état normal dans la moelle. Elles sont d'ailleurs, au cours de l'anémie pernicieuse, inconstantes et en si petit nombre qu'elles ne suffisent pas, nous semble-t-il, à justifier le nom de métatypique pour désigner la réaction sanguine dont elles font partie, et le nom de métaplastique qu'Ehrlich attribue à la forme courante de l'anémie pernicieuse que nous étudions ici.

Du côté des *mégaloblastes*, on peut observer des cellules dont la polychromatophilie est telle qu'on pourrait facilement les confondre avec certains leucocytes très analogues à la cellule de Turk par la basophilie de leur protoplasma mais dont le noyau est plus petit et plus foncé, analogue à celui du mégaloblaste : nous avons rencontré cette cellule assez souvent dans l'anémie pernicieuse, rarement au cours des leucémies, quelquefois chez les animaux soumis à l'action des rayons X à la période de myélémie. Nous n'insisterons pas sur les analogies morphologiques qui existent entre les deux cellules ; elles ne sauraient nous étonner car elles sont toutes deux proches parentes et très près de la forme primordiale.

On observe également des mégaloblastes dont le noyau n'a rien de particulier mais dont le proto-

plasma est énorme, atteignant 20 μ et même plus (Gigantoblastes). Ce protoplasma se colore normalement presque toujours.

On trouve enfin, assez souvent, des mégaloblastes dont le noyau est en caryolyse, à l'état de diffusion dans presque toute l'étendue du protoplasma ; on peut même voir toutes les étapes de cette fonte du noyau, depuis le stade du début jusqu'à la dissolution presque complète, et alors il y a vraiment très peu de différence entre le mégaloblaste et le macrocyte polychromatophile.

Par contre nous n'avons vu que très rarement de figures de caryocinèse des mégaloblastes, et n'avons jamais observé l'expulsion du noyau de ces éléments.

Du côté des *normoblastes* on voit parfois des caryocinèses mais beaucoup moins souvent que dans l'anémie splénique myéloïde, sans doute, parce que, dans cette dernière la suractivité formatrice des globules nucléés est beaucoup plus grande. On voit par contre assez souvent des formes de division directe (noyaux allongés, en haltère, noyau avec nucléoïde voisin, noyau poussant un prolongement renflé en massue), et des formes en trèfle ou en croix semblables à celles qui abondent dans le sang de de l'anémie splénique. Toutes ces formes, nous le répétons, sont assez rares, et l'on voit plutôt, en dehors de l'action de l'opothérapie médullaire, des globules nucléés à l'état de repos.

La caryolyse est aussi exceptionnelle chez le normoblaste qu'elle est relativement fréquente chez le

mégaloblaste, nous ne l'avons observée qu'une fois, pendant une période d'amélioration rapide.

Aussi bien c'est par l'expulsion du noyau que le normoblaste devient, à l'état physiologique, un globule adulte, et c'est également ce processus qu'on voit presque exclusivement dans l'anémie pernicieuse. Nous avons surtout remarqué ces formes chez des malades traités par l'opothérapie médullaire et qui se trouvaient en période d'amélioration manifeste. Certes nous ne voulons pas affirmer que ces formes ne se voient pas dans l'anémie pernicieuse non traitée et attribuer leur présence à l'opothérapie ; toutefois elles nous ont semblé des plus rares en dehors de ce traitement ; il faudrait, pour être définitivement fixé sur ce point, comparer le sang de deux malades anémiques pendant une période d'amélioration spontanée dans un cas, provoquée par l'opothérapie dans l'autre. Il serait à désirer aussi qu'on étudie à ce point de vue le sang de malades anémiques traités par les rayons X, et dont il n'existe jusqu'à présent qu'un cas assez probant dû à M. Vaquez (1). Ces formes se rapprochent en effet de celles que nous avons, avec M. Beaujard, observées dans le sang d'animaux soumis à l'action des rayons X.

Quoiqu'il en soit, ces formes d'expulsion du noyau sont bien connues puisqu'on les observe dans la moelle des animaux saignés et nous n'avons pas à les décrire de nouveau. Ou bien le noyau est excentrique, ou bien il fait saillie au dehors du protoplasma ou bien il est contenu dans le hile d'un glo-

(1) Vaquez. — *Arch. gén. de Méd.* — 18 avril 1905.

bule ombiliqué, ou bien il ne tient plus à lui que par une très mince bande protoplasmique. Tous ces aspects se voient dans le sang anémique, surtout et presque exclusivement pendant les phases d'amélioration. Ils s'observent rarement dans des globules dont le noyau est encore gros et vésiculeux, n'est pas encore arrivé à l'état de petit noyau très foncé de normoblaste : il semble en effet que ce soit à ce stade seulement que le noyau puisse être expulsé.

L'expulsion du noyau est prouvée dans ces cas par la présence indiscutable de *noyaux libres* dans le sang. Ils forment sur les préparations de petites taches foncées, rondes, ayant exactement la taille du noyau des normoblastes mais autour desquels on ne trouve pour ainsi dire aucune bordure de protoplasma hémoglobique. Ce sont bien là de véritables noyaux mis en liberté, les formes d'expulsion où le noyau est encore attaché au globule ne laissent aucun doute à cet égard. Et l'absence de protoplasma net qui les caractérise les différencie des microblastes qui d'ailleurs ont un noyau plus petit.

Métrocytes. — Parmi les formes anormales il en est une surtout qui est bien connue depuis la description d'Engel, c'est le « métrocyte », grosse cellule hémoglobique parfois fuchsinophile avec un tout petit noyau excentrique et que nous avons décrite plus haut. Pour Engel sa présence dans le sang aurait la plus haute importance doctrinale, il ne s'agirait rien moins que d'une reviscence de la fonction hématopoïétique prémédullaire ou embryonnaire différente de la fonction hématopoïétique fœtale. Mais

cette conception soulève de nombreuses objections : tout d'abord on observe dans les cas où il y avait abondance de métrocytes, une prolifération médullaire et splénique analogue à celle de l'anémie pernicieuse commune ; ensuite les « métrocytes » coexistent toujours avec des normoblastes et des mégaloblastes ; enfin on trouve des intermédiaires entre les mégaloblastes et les métrocytes.

Nous admettrons donc que le métrocyte est une forme aberrante, déviée, dérivant du mégaloblaste(1). Nous l'avons en effet très rarement trouvé dans le sang, toujours en petit nombre et coexistant avec des mégaloblastes dont le noyau avait une tendance à la pyknose : ce sont les témoins d'une hématopoïèse légèrement déviée et anormale : notre collègue Weil qui a observé un cas d'anémie pernicieuse où les métrocytes étaient assez nombreux, a remarqué également que leur noyau était nettement pyknotique

Conditions d'apparition des formes anormales. — Les formes anormales que nous venons de décrire n'appartiennent pas d'une manière constante ou du moins habituelle au tableau hématologique de l'anémie pernicieuse. On les trouve dans le sang à certaines périodes seulement :

1° On peut les trouver en nombre relativement élevé à la période agonique. C'est là un phénomène sans grande importance clinique.

2° Au cours de la maladie, elles peuvent faire irruption dans le sang à un moment où la déglobulisation s'accentue, puis disparaître ensuite.

(1) Voir Chap. I.

3° Enfin au moment des périodes d'amélioration spontanées et surtout provoquées par l'opothérapie médullaire, quand le chiffre globulaire remonte avec une grande rapidité, on peut voir apparaître, au lieu des globules nucléés à l'état statique qui existaient jusque là, toute une série de formes anormales par *évolution hâtive*, normoblastes en division, normoblastes en pyknose, normoblastes expulsant leurs noyaux, noyaux libres, mégaloblastes en caryolyse, nombreuses formes de transition, etc. C'est également à ce moment qu'on voit apparaître les gigantoblastes, parfois les métrocytes, et qu'on peut assister à des aspects tout à fait curieux comme l'expulsion d'un noyau trifolié par un normoblaste comme nous l'avons observé. Pour plus de détails sur les phénomènes qui caractérisent cette période d'amélioration nous renvoyons à notre observation VII où cette étude morphologique à été faite jour par jour jusqu'à la disparition complète des globules nucléés.

Leucocytes. — L'absence de leucocytose est un signe classique de l'anémie pernicieuse ; il permet généralement de la distinguer de certaines formes de leucémie aiguë qui s'accompagnent aussi de fièvre, d'hémorragies cutanées et rétiniennes et qui ne présentent pas de tuméfaction splénique ni ganglionnaire. De même, pour la majorité des auteurs, cette absence de leucocytose permet de distinguer l'anémie pernicieuse de l'anémie symptomatique du cancer de l'estomac qui s'accompagne généralement d'une augmentation du nombre des globules blancs

— nous verrons ce qu'il faut penser de cette règle encore admise aujourd'hui par de nombreux auteurs.

En général, dans l'anémie pernicieuse, les globules blancs ne sont pas augmentés de nombre et très souvent ils sont diminués parallèlement aux rouges (les chiffres de 3.000, 2.000 ne sont pas rares). Toutefois une légère leucocytose n'est pas absolument rare ; mais il est exceptionnel qu'elle dépasse les chiffres de 12.000 à 15.000 globules blancs. Il y a dans cette absence habituelle de leucocytose une différence entre les symptômes de l'anémie pernicieuse et ceux de l'anémie post-hémorragique ; mais il ne faut pas oublier que nous avons ici affaire à un processus chronique, que chez les lapins, saignés, nous avons plusieurs fois constaté que le nombre des leucocytes était au-dessous de la normale, et que d'autre part, la réaction réparatrice dans l'anémie pernicieuse se caractérise surtout par sa faible intensité.

Quant à la formule leucocytaire de l'anémie pernicieuse elle a été étudiée par de nombreux auteurs (Grawitz, Limbeck, Lazarus, Byrom-Bramwell, Strauss et Rubinstein, Bloch et Hirschfeld, etc.). Ils sont arrivés à cette conclusion que la formule hématologique est des plus variable ce qui ne saurait surprendre car les auteurs ont étudié en bloc toutes les formes d'anémie pernicieuse dans lesquelles, selon la réaction de l'organisme, la formule est nécessairement différente. Nous étudierons seulement ici les leucocytes dans la forme myéloïde de l'anémie pernicieuse.

La caractéristique de cette forme, c'est *une réaction myéloïde constante, mais généralement faible* Et, par le mot de réaction myéloïde, nous n'entendons pas seulement présence dans le sang de mononucléaires granuleux, mais aussi, cela va sans dire, augmentation des polynucléaires, et même apparition dans le sang de certains mononucléaires non granuleux. Les uns de ces mononucléaires sont considérés par tous les auteurs comme appartenant à la série médullaire, ce sont les cellules de Turk à protoplasma basophile ; d'autres sont généralement classés parmi les mononucléaires de la « série lymphoïde » à tort selon nous car ils correspondent à un type fréquent dans la moelle et leur émigration dans le sang est toujours parallèle à une forte émigration de mononucléaires granuleux. Ce sont de grands mononucléaires, ou, plus exactement de grands lymphocytes, dont le noyau est plus volumineux et moins foncé que celui du lymphocyte ordinaire et ressemble un peu à celui du mégaloblaste ; et dont le protoplasma est très étendu, clair, et généralement non basophile. Ces éléments ressemblent surtout au mononucléaire de la leucémie aiguë sauf la moindre intensité de leur basophilie protoplasmique. Nous l'avons presque constamment trouvée dans nos cas d'anémie pernicieuse avec réaction myéloïde (nous l'avons désigné, faute de mieux, sous le nom de « grand lymphocyte » terme qui, dans notre esprit, reste seulement morphologique et ne préjuge rien de l'origine de cet élément). Il existait généralement en petit nombre, et en quantité à peu près comparable à celle des cellules de Turk,

Mais dans trois observations (VI, VIII, IX) ce mononucléaire était particulièrement abondant : et dans ces cas *il coexistait toujours avec une forte myélocytose* (19 °/₀ dans l'observation IV, 14 °/₀ dans l'ob. VIII) et il importe de noter que dans deux de ces cas, les malades ont guéri.

Nous considérons ces éléments comme d'origine médullaire, comme une cellule analogue au « grand lymphocyte initial » de Pappenheim. Nous ne pouvons d'ailleurs donner de cette origine une preuve absolue et devons nous contenter des arguments cités plus haut (présence d'éléments analogues dans la moelle, parallélisme entre cette mononucléose spéciale et la myélémie). Nous les désignerons donc sous le nom purement morphologique de « grands lymphocytes ».

Selon la prédominance du polynucléaire, du myélocyte granuleux, ou de ce grand mononucléaire non granuleux, nous aurons trois formules leucocytaires différentes entre lesquelles il existera de nombreux types de passage. De toutes ces formes, la forme avec polynucléose est celle qui se rapproche le plus de la formule de la leucocytose post-hémorragique. Ainsi dans notre observation III la polynucléose était de 80 °/₀ (avec une myélémie de 2 °/₀ et une absence presque complète de grands lymphocytes) ; dans notre observation VII, polynucléose de 83 °/₀ avec une myélocytose de 3 °/₀ et un petit nombre de grands lyphocytes (moins de 1 °/₀). Ce dernier cas s'est terminé par la guérison : Aussi bien sa formule rappelait-elle de très près celle des anémies post-hémorragiques. La polynucléose peut donc se voir

dans l'anémie pernicieuse (en dehors de toute infection surajoutée) et ce fait, contraire aux données généralement admises, avait été déjà remarqué par Bloch et Hirschfeld et par Neusser. En tout cas la polynucléose n'appartient jamais qu'aux formes avec réaction myéloïde.

Mais dans la plupart des cas, c'est l'augmentation des grands lymphocytes et des myélocytes qui domine et il en résulte que le taux des polynucléaires est nettement diminué. Ainsi, dans notre obs. I les polynucléaires sont tombés à 51 °/₀ par suite de l'augmentation des lymphocytes (24 °/₀) et des myélocytes (en petit nombre). On note de même les chiffres de 54 °/₀ dans l'observation VIII et de 58 °/₀ dans l'observation X, avec la même augmentation des myélocytes et surtout des grands lymphocytes.

Enfin si la proportion de ces derniers est plus élevée, on peut voir un abaissement considérable du taux des polynucléaires : 35 °/₀ (obs. IV) avec 19 °/₀ de myélocytes et 17 °/₀ de grands lymphocytes ; 27 °/₀ (obs. IX) avec 14 °/₀ de myélocytes et plus de 30 °/₀ de lymphocytes.

Tous les auteurs disent que dans l'anémie pernicieuse le taux des polynucléaires est abaissé. C'est vrai presque toujours : mais il faut soigneusement distinguer les causes de cette diminution : généralement ce sont des myélocytes et de grands mononucléaires non granuleux qui sont augmentés de nombre ; et l'abaissement des polynucléaires est ainsi *la conséquence d'une réaction médullaire*. Parfois au contraire ce sont des lymphocytes ordinaires sans

signification particulière, il n'y a pas de myélocytes, il y a leucopénie ; c'est une diminution pure et simple des polynucléaires due à *l'absence de toute réaction médullaire* : nous décrirons cette formule à propos de la forme aplastique.

En résumé la formule la plus communément observée au cours de l'anémie pernicieuse est un abaissement de polynucléaires aux environ de 50 % avec apparition dans le sang de grands lymphocytes du type médullaire et d'un petit nombre de myélocytes. Mais parfois les polynucléaires sont en excès et parfois au contraire les formes antérieures médullaires sont en telle proportion que le taux des polynucléaires descend très bas : mais, toujours, il y a *réaction myéloïde*, plus ou moins avancée dans son évolution.

Nous n'aurons qu'à citer l'éosinophilie, assez fréquente et qui atteint parfois les chiffres de 4 et 6 %. C'est également un signe de réaction médullaire, et il est d'ailleurs de règle que sur les éosinophiles, on rencontre un certain nombre de mononucléaires.

Tels sont les résultats que nous a donné l'étude comparée de nos observations personnelles. La réaction myéloïde du sang avait d'ailleurs été étudiée avant nous mais par des auteurs qui n'envisageaient que la présence de mononucléaires granuleux. Et, même limitée à ce symptôme, la réaction myéloïde a été trouvée constante dans l'anémie pernicieuse par certains auteurs Cabot, Billings en particulier.

Il existe parfois aussi dans le sang de l'anémie

pernicieuse, des myélocytes granuleux géants, anormaux et des cellules à gros noyau et à protoplasma éosinophile. Dans notre observation IV ces formes n'ont apparu que le dernier jour et n'ont que peu d'intérêt pratique. Mais nous les avons vues aussi (du moins les myélocytes géants) au cours de la maladie à une période de forte déglobulisation (obs. VIII).

La myélocytose, ou, pour parler plus exactement la réaction myéloïde, est un symptôme important et significatif. Elle nous montre une fois de plus l'étroite parenté qu'il y a entre les cellules rouges et les cellules blanches de la série médullaire et nous révèle une activité exagérée de la moelle ; la présence dans le sang de globules nucléés et de myélocytes est un symptôme sur la signification duquel il n'y a pas à se tromper : il s'agit bien là d'un phénomène de régénérescence trahissant l'effort de l'organisme pour renouveler le tissu sanguin détruit ou appauvri : ce sont des phénomènes qui se voient dans certaines anémies expérimentales (saturnisme (1)) et dans certaines infections (variole) et qui ne sont en aucune façon caractéristiques de l'anémie pernicieuse.

Hématoblastes. — M. Hayem a, le premier, signalé la diminution des hématoblastes dans l'anémie pernicieuse et en fait un signe des plus importants puisqu'il indiquerait l'absence ou la faiblesse du processus d'hématopoïèse. Depuis, un grand nombre d'auteurs, étudiant l'anémie pernicieuse,

(1) Ribadeau Dumas — *Arch. gén. de méd.*, 1903.

ont trouvé les hématoblastes en quantité normale ou même élevée et ont nié l'importance du fait signalé par M. Hayem. Il existe donc des cas d'anémie pernicieuse où le nombre des hématoblastes est normal, et d'autres où il est diminué. Mais ce n'est pas là un phénomène contingent et il trouve son explication dans l'état de la réaction sanguine selon les cas. Dans les anémies pernicieuses avec réaction myéloïde, les hématoblastes sont normaux ou augmentés de nombre (voir nos observations). Dans les formes sans réaction, ils sont considérablement diminués. Ainsi s'explique cette contradiction apparente et les hématoblastes semblent bien en rapport avec le processus de l'hématopoïèse puisqu'ils manquent quand le processus n'existe pas (forme aplastique). Leur absence conserve donc la fâcheuse signification pronostique que M. Hayem leur avait donné : mais leur présence en chiffre normal ne saurait faire écarter le diagnostic d'anémie pernicieuse puisqu'ils existent dans les cas d'anémie cryptogénétique avec réaction myéloïde c'est-à-dire les plus nombreux.

La question du rôle exact des hématoblastes dans la rénovation sanguine, est encore trop controverversée pour que nous puissions voir quelle est leur signification véritable. Le fait important et certain, c'est qu'ils existent dans les anémies à réaction myéloïde et que leur présence où leur augmentation de nombre semble bien en rapport avec la suractivité du système hématopoïétique.

Etat du caillot. — Il en est exactement de même de l'absence de rétractilité du caillot décrite par

M. Hayem. Certains auteurs constatant, en des cas évidents d'anémie pernicieuse, que le caillot se rétractait bien, ont nié complètement la valeur de ce symptôme. En réalité si ce phénomène manque si souvent dans l'anémie pernicieuse, c'est qu'on a affaire à des formes à réaction myéloïde, comme nous l'avons montré (1). Pour nous la rétractilité du caillot est normale dans cette forme (voir nos observations). L'irrétractilité s'observe, au contraire, avec toute la netteté que lui a décrite M. Hayem, dans les formes où manque la réaction médullaire.

En passant en revue les symptômes hématologiques de l'anémie pernicieuse avec réaction myéloïde, nous avons été forcé de convenir qu'il n'en est aucun qu'on puisse considérer comme pathognomonique de cette affection. Ni la poïkilocytose, ni la polychromatophilie, ni l'augmentation de la valeur globulaire, ni l'apparition de globules nains et géants, ni la présence de globules nucléés même à type de mégaloblastes, ni la formule leucocytaire avec lymphocytose et myélémie ne sont des phénomènes spéciaux à cette forme d'anémie. Il n'en est pas un qui ne puisse se rencontrer dans les anémies symptomatiques d'une certaine intensité, voire dans la réparation normale du sang. Aussi tous les auteurs qui ont tenté d'établir un caractère hématologique certain de l'anémie pernicieuse ont-ils échoué et ont-ils été contredits par de nombreux travaux.

Il n'en saurait être autrement puisque ce tableau hématologique est, à peu de chose près, celui de la

(1) Aubertin. La rétraction du caillot et des hématoblastes dans les anémies. *Soc. de biologie*, 14 janvier 1905.

réparation sanguine succédant à une anémie intense, puisqu'il faut y voir, non un phénomène de dégénérescence, mais un phénomène de régénérescence qui se rencontre dans d'autres affections. Ce tableau hématologique ne nous renseigne donc nullement sur la cause de l'anémie, mais uniquement sur la lutte de l'organisme contre cette anémie. Et ces renseignements, sans grand intérêt au point de vue pathogénique, ont néanmoins une très grosse importance pratique puisqu'ils permettent d'établir en grande partie le pronostic de l'affection.

ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

Il y a dans l'anémie pernicieuse à réaction myéloïde, deux processus combinés.

1° Un processus *régénératif* que l'état du sang nous permet de diagnostiquer avec précision, et qui correspond sans doute, étant donnés les signes hématologiques, à la réaction médullaire que nous avons décrite à propos des anémies expérimentales. C'est en effet ce qui montre l'étude de la moelle osseuse.

2° Un processus *destructif* — évidemment antérieur au précédent — et dont l'état du sang ne nous donne aucun signe : ce sont seulement certaines modifications urinaires sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement qui peuvent nous le faire diagnostiquer. Anatomiquement les traces de cette destruction sanguine sont nettement visibles dans la rate et dans le foie, comme les traces de la régénération sont bien visibles dans la moelle.

Lésions destructives dans la rate et le foie, lésions régénératives dans la moelle, là se réduisent les signes anatomiques *essentiels et constants* de l'anémie pernicieuse. Les autres lésions (rénales, gastriques, intestinales, nerveuses) sont contingentes (1).

MOELLE OSSEUSE. — Chez l'adulte, la moelle reste encore rouge dans les os longs et plats ; ce n'est donc pas là qu'il faudra rechercher des différences très appréciables. Au contraire dans la diaphyse des os longs, toujours graisseuse, nous aurons un aspect facile à apprécier et ne prêtant à aucune discussion, une grosse lésion visible à l'œil nu.

Dans l'anémie pernicieuse avec réaction myéloïde, la moelle diaphysaire est d'un rouge vif, d'un rouge généralement beaucoup plus intense que dans la leucémie myélogène si nous en croyons les faits que nous avons observés dans l'une et l'autre affection (en effet dans la leucémie la prolifération est beaucoup plus leucocytaire qu'hémoglobique). Cet aspect de la moelle n'est pas localisé en un point de l'os, car, si on fend l'os dans toute sa longueur (obs. XI, XII), on peut voir que dans toute son étendue, la moelle graisseuse est convertie en moelle rouge. Quant à la moelle des os courts, elle est plus rouge que normalement.

On s'exposerait à de grossières erreurs en se contentant de cet examen macroscopique pour affirmer le retour de la moelle à l'état fœtal. Une moelle

(1) Ce qui ne veut pas dire qu'elles soient toujours sans importance étiologique : mais elles manquent dans un très grand nombre de cas.

rouge n'est pas toujours une moelle active. Nous avons souvent vu des moelles diaphysaires provenant d'amputation chez des sujets sains et adultes, et qui étaient complètement rouges : elles étaient simplement envahies par le sang soit à la suite du traumatisme, soit à la suite du reflux dans le canal osseux après la ligature artérielle de l'amputation. De même il nous est arrivé de trouver chez des sujets âgés, atteints d'affections cardiaques et morts sans aucun phénomène anémique ou infectieux, une moelle fémorale absolument rouge. Les frottis montraient des éléments du sang, et les coupes montraient une stase sanguine assez marquée pour raréfier et diminuer considérablement les vésicules adipeuses. On avait affaire à des moelles rouges par congestion passive.

Toute différente est la moelle rouge, active, de l'anémie pernicieuse (1) : elle est constituée presque uniquement d'éléments jeunes du tissu hématopoïétique, et les globules rouges y sont en nombre insignifiant par rapport aux cellules médullaires. A l'état normal le nombre des globules rouges est assez considérable : il baisse proportionnellement dans les maladies à réaction leucocytaire (maladies infectieuses) ; il baisse enfin réellement et d'une façon considérable dans l'anémie pernicieuse (2 hématies pour 98 cellules à noyau). La moelle rouge des

(1) Cette description est faite d'après nos cas personnels. Nous en avons contrôlé l'exactitude sur des coupes qui nous ont été envoyées par M. Warthin, et où l'étude cytologique était plus facile, l'autopsie ayant pu être faite deux heures après la mort.

anémies graves n'est donc point due à une stase sanguine, mais à une multiplication cellulaire dans laquelle les éléments hémoglobiques nucléés sont en nombre relativement très élevé.

Pour apprécier cette réaction au point de vue cytologique, les frottis restent le procédé de choix ; mais pour la mesurer en quelque sorte au point de vue quantitatif. il faut absolument avoir recours aux impressions sur lames et mieux encore aux coupes. On voit alors que *les vésicules graisseuses ont complètement disparu* comme dans la moelle de la leucémie myéloïde : la coupe offre, à un faible grossissement, un aspect homogène ayant un peu l'apparence du tissu lymphoïde, mais où cependant les éléments rouges semblent en nombre plus considérable. Au milieu, chemine l'artère centrale entourée de son sinus veineux.

Il n'y a pas de sclérose notable. Il y aurait même plutôt atrophie du tissu réticulé de soutènement, fait signalé déjà par Van der Stricht et que nous avons retrouvé sur nos coupes. Tout le tissu médullaire est parcouru par de très fins tractus conjonctifs, mais les espaces qu'ils renferment, au lieu d'être remplis par de la graisse, sont bourrés de cellules : c'est absolument l'aspect de la moelle fœtale.

Les éléments cellulaires qui constituent le tissu myéloïde sont répartis par groupements, comme d'ailleurs dans la moelle normale, mais avec plus de netteté parce que les groupements sont plus compacts. On remarque en effet que les gros myélocytes granuleux sont réunis en amœs, que les lymphocytes et les petits myélocytes basophiles sont égale-

ment réunis en groupes différents, que les globules nucléés sont plus ou moins abondants selon les régions mais généralement voisins des groupes de petits leucocytes. Ces groupements sont généralement centrés autour d'un vaisseau veineux qui contient des éléments analogues, plus des globules rouges. Parfois — le fait est rare, — on peut voir de petites hémorragies. Enfin les mégacaryocytes sont en assez petit nombre sans être en diminution notable comme le veut Van der Stricht. Ils offrent, en général, peu de signes d'activité.

L'étude cytologique des cellules, faite sur les frottis colorés montre que les éléments hémiglobinifères sont en nombre relativement considérable. Si l'on fait le pourcentage des globules nucléés par rapport aux leucocytes, on trouve, au lieu des chiffres de 3 à 5 % qu'on obtient chez les sujets sains, ou de 1 à 2 % qu'on trouve dans les moelles infectieuses, des chiffres plus élevés qui se rapprochent plus ou moins de ceux que nous avons signalés dans les moelles d'animaux anémiés par des hémorragies : 10 %, 12 % sont les chiffres les plus fréquents ; une seule fois nous avons trouvé une proportion de 15 %.

Ces chiffres, on le voit, ne sont pas extrêmement élevés et le nombre des globules nucléés est toujours assez faible par rapport à celui des leucocytes. Mais il ne faut pas oublier que, même chez les animaux saignés, la proportion des globules à noyau dépasse rarement 25 % quelle que soit l'intensité de l'anémie. Et d'autre part on doit considérer qu'au moment où nous faisons l'autopsie, l'hématopoïèse

a généralement fléchi et que le plus souvent les globules à noyau ont diminué dans le sang. Il n'en serait pas de même si l'on faisait l'autopsie de sujets morts accidentellement au milieu d'une forte poussée médullaire comme la malade de notre observation VIII par exemple au moment où elle avait un grand nombre de globules nucléés en circulation. Mais justement ce sont là des périodes d'amélioration, et il est naturellement des plus rare que les malades succombent à ce moment.

Ces globules nucléés sont surtout des normoblastes ayant pour la plupart une bordure protoplasmique très petite, et des mégaloblastes ayant les mêmes caractères que ceux qui sont contenus dans le sang circulant. Il existe peut-être dans la moelle une proportion plus grande de mégaloblastes polychromatophiles, de normoblastes, en division, de normoblastes à noyau irrégulier ou expulsant leur noyau, de gigantoblastes, de métrocytes. Tous ces éléments sont relativement plus nombreux dans la moelle que dans le sang. Mais la caractéristique des anémies graves est justement que les formes de passage émigrent dans le sang alors qu'elles restent cantonnées dans la moelle à l'état normal : aussi peut-on presque dire que l'abondance de ces formes ne frappe pas d'une façon particulière dans les frottis de moelle d'anémie pernicieuse et qu'on en trouve généralement moins que ne pouvait le faire prévoir l'examen du sang.

Il en est de même des caryocinèses qui ne sont pas extrêmement nombreuses, mais qui ont souvent un aspect anormal et irrégulier.

La proportion des mégaloblastes par rapport aux normoblastes nous a semblé varier, dans nos cas, de 12 à 20 % environ ; ce sont donc les normoblastes qui restent de beaucoup les plus nombreux.

Les *myélocytes granuleux* sont en prolifération manifeste, surtout les neutrophiles. Ils sont augmentés de nombre d'une façon absolue (quoique en taux plus faible dans les pourcentages), et l'on trouve en assez grand nombre et des formes de transition entre le myélocyte et le polynucléaire et des formes de transition entre le myélocyte et le petit mononucléaire non granuleux, (cellules chargées de quelques rares granulations). Ce sont les mêmes formes leucocytaires que celles qu'on trouve dans les moelles infectieuses banales et nous n'y insisterons pas.

Nous signalerons au contraire, comme plus considérable peut-être que dans la moelle infectieuse l'augmentation des éléments non granuleux, lymphocytes, grands lymphocytes, cellules de Turk et petits myélocytes basophiles, par rapport aux mononucléaires granuleux. C'est ainsi que dans la moelle osseuse d'un tuberculeux avec fièvre hectique nous avons trouvé une proportion de 10 % de cellules non granuleuses par rapport aux myélocytes, chiffre assez peu différent de ceux qu'on trouve dans les moelles d'individus ayant succombé à une infection subaiguë (15 %) (1). Dans l'anémie perni-

(1) La réaction neutrophile (bien décrite par Josué) est plus intense et plus « avancée» chez le tuberculeux, autant peut-être à cause de sa tuberculose, qu'à cause des infections secondaires cavitaires dont l'évolution a été plus lente que celle des maladies infectieuses ordinairement observées.

cieuse au contraire nous avons trouvé couramment les chiffres de 25 à 30 °/₀ par rapport aux myélocytes, parfois même 40 °/₀. Le fait est intéressant par ce que nous savons du rôle de ces cellules qui sont probablement destinées à fournir à la fois des globules nucléés et des leucocytes. Et leur augmentation semble en effet aller de pair avec celle des globules nucléés. En tout cas cette prolifération lymphocytique vient à l'appui de la théorie uniciste d'après laquelle le lymphocyte qu'on trouve dans la moelle appartient bien au tissu myéloïde lui-même.

Quant aux polynucléaires granuleux ils sont plus nombreux que dans la moelle normale mais moins nombreux toutefois que dans la moelle post-hémorragique, de même que la polynucléose est moins nette que chez l'animal saigné. Il y a là un trouble évident de la fonction médullaire ; présence anormale d'éléments jeunes dans le sang ; présence anormale d'éléments adultes dans la moelle. Ce trouble n'est d'ailleurs aucunement spécial à l'anémie pernicieuse ; il se voit dans toute réaction exagérée et hâtive de la moelle, dans la variole, dans le purpura, et nous avons pu, avec M. Beaujard, le provoquer expérimentalement avec la plus grande facilité en soumettant des animaux à l'action prolongée des rayons X.

A côté de ces phénomènes de régénération existent des signes de destruction sanguine, de macrophagie, peu marqués pour les mégacaryocytes, plus nets pour les mononucléaires macrophages. Ces signes sont d'ailleurs de peu d'importance dans la moelle et souvent ils manquent complètement.

Ce qui domine donc dans la moelle c'est l'hyperplasie du tissu hématopoïétique, et cette activité médullaire est parfois telle que le canal osseux est élargi et que le tissu calcifié est diminué d'épaisseur comme si la moelle avait détruit l'os par sa prolifération : cette véritable ostéoporose a été signalée par Van der Stricht (1) et par Warthin. Bien que nous ne l'ayions pas observée nous-même, nous devons signaler ce curieux phénomène qui pourrait peut-être expliquer la phosphaturie si considérable qu'on observe parfois dans l'anémie pernicieuse, et qui n'est point explicable par l'alimentation.

Cliniquement même, l'activité de la moelle peut se manifester par ce symptôme qu'on a signalé dans la leucémie myélogène et parfois dans la leucémie aiguë : la douleur à la pression localisée à l'union du manubrium et du corps du sternum. Ce phénomène a été observé par Neusser dans un de ses cas.

Rate. — Quand on soumet un animal à des saignées répétées, on observe qu'au bout d'un certain temps non seulement la moelle est en hyperplasie totale, mais la rate aussi est hyperplasiée et en transformation myéloïde plus ou moins complète. Plus l'anémie est lentement établie, plus est nette cette réaction du tissu splénique.

Il semble que l'anémie pernicieuse qui met des mois et parfois des années à évoluer réalise au maximum les conditions propres à provoquer cette splénomégalie myéloïde de défense.

Il n'en est rien, et la pathologie humaine montre

(1) Académie royale de Belgique, 1895.

que généralement la rate n'est pas grosse ou est à peine augmentée de volume, que la réaction myéloïde y est rare, peu marquée, et sans grande importance, même chez les sujets jeunes.

Pourquoi cette absence de réaction splénique à une affection qui réunit toutes les conditions nécessaires pour la provoquer ?

C'est que la rate est le siège d'autres lésions, d'ordre hémolytique celles-là, et que ces lésions de destruction sanguine, ont provoqué peu à peu des réactions scléreuses qui la rendent incapable, ou presque incapable, d'organiser son tissu vers la transformation myéloïde. Le plus souvent en effet, les phénomènes macrophagiques dont la rate est le siège sont antérieurs à la réaction de l'organisme contre l'anémie : du moins les premières phases de cette dernière réaction sont-elles pendant assez longtemps localisées à leur siège normal, la moelle osseuse. Et généralement quand la moelle est en hyperplasie complète, la rate est déjà, de son côté, immobilisée par la sclérose d'origine macrophagique qui l'a envahie. Et les lésions de la rate dans l'anémie pernicieuse sont surtout des lésions scléreuses avec phénomènes macrophagiques plus ou moins intenses. — plus ou moins éteints, pourrait-on dire. Si le processus de régénération s'est localisé à la moelle, leprocessus de destruction s'est localisé à la rate (et au foie).

C'est dire que nous nous rallions à l'explication que Gauckler a donnée de certains aspects de la sclérose splénique portant surtout sur la pulpe, qu'il a le premier décrits, et qu'il a observés notamment dans

les cirrhoses. Non pas que nous acceptions a priori la filiation des phénomènes qu'il propose : réaction macrophagique, puis sclérose de la pulpe. Mais nous constatons une sclérose pulpaire très nette, avec tous les caractères décrits par cet auteur, dans une affection dont la nature hémolytique n'est mise actuellement en doute par personne et qui présente également au niveau du foie des signes extrêmement nets de macrophagie et de surcharge pigmentaire. On a le droit semble-t-il de conclure comme lui que la sclérose de la pulpe est en rapport avec les phénomènes macrophagiques qui existent d'ailleurs très nettement dans ces cas.

La rate de l'anémie pernicieuse est de poids normal, un peu grosse, ou atrophiée. Mais il n'y a pas de splénomégalie véritable, et les chiffres de 300, 400, 500 grammes sont absolument exceptionnels : ceux de 100, 60, 50 grammes ne sont pas très rares. Elles est dure à la coupe, nettement scléreuse et d'un rouge brunâtre différent de la teinte normale. Parfois on peut y déceler macroscopiquement les réactions du pigment ferrique.

Histologiquement l'architecture générale est conservée, les grandes travées sont écartées ou rapprochées selon que la rate est grosse ou petite, les follicules sont plutôt diminués de volume et leurs limites sont moins nettes que normalement.

La pulpe est constituée par un fond de tissu de sclérose plus ou moins dense et plus ou moins riche en cellules. Ces cellules qui se caractérisent surtout par leur noyau clair et vésiculeux sont des macrophages à l'état de repos quand ils sont emprisonnés dans le tissu scléreux, à l'état d'acti-

vité et surchargés de pigment ferrique quand la sclérose n'est pas trop avancée ou quand ils siègent auprès des sinus c'est-à-dire du sang circulant.

Dans cette nappe soit complètement scléreuse et pauvre en cellules, soit riche en noyaux et en macrophages, on ne trouve pas de globules rouges du moins intacts (car il existe du pigment ferrique) et on trouve peu de globules blancs. Et, si l'on y recherche les restes des sinus, on peut les y retrouver sous la forme de petites lacunes, peu étendues, parfois de simples fentes aplaties ou triangulaires et qui sont creusées dans le parenchyme splénique sclérosé. Leur périphérie est occupée par une série de cellules volumineuses à noyau clair et à protoplasma étendu, analogues à celles qui se retrouvent dans la pulpe. Dans la lumière de ces restes de sinus se voient des macrophages analogues chargés de pigment, des polynucléaires, des mononucléaires, des débris globulaires mais très peu de globules rouges.

Les follicules semblent diminués de volume car leur périphérie est envahie par un léger degré de sclérose venue de la pulpe (fibres conjonctives, noyaux clairs plus ou moins aplatis). Ils peuvent contenir quelques macrophages chargés de pigment. Mais la cellule prédominante y est toujours le lymphocyte.

Il y a souvent d'assez grandes quantités de pigment dans les grandes travées scléreuses et même dans les parois artérielles.

Telles sont les lésions qu'on trouve habituellement dans les cas qui ont évolué lentement : la sclérose y est considérable, les signes de d'hémolyse y sont

moyennement marqués. Mais dans quelques cas à évolution plus rapide (cas VI), on peut voir que la rate est littéralement criblée de pigment ferrique en granulations fines ou en petits blocs, que les macrophages y sont très nombreux, qu'il n'y a que peu ou pas de sclérose de la pulpe ou du moins que son tissu est très riche en noyaux clairs. Ce sont là sans doute des stades moins avancés de la lésion splénique et ce sont ces aspects qui nous autorisent à conclure avec Gauckler, que la sclérose pulpaire est vraisemblablement secondaire aux phénomènes macrophagiques. Ce sont là d'ailleurs des points sur lesquels nous reviendrons ultérieurement : nous avons ici voulu surtout indiquer l'aspect général de la rate dans l'anémie pernicieuse, l'interprétation probable de ces lésions, et la raison pour laquelle elle n'est pour ainsi dire jamais en réaction myéloïde franche.

Et, de fait, cette réaction myéloïde est des plus rare dans la rate, et, à moins de vouloir forcer les faits et assimiler complètement l'anatomie pathologique de l'anémie pernicieuse à celle de l'anémie post-hémorragique (ce qui d'ailleurs serait illogique, puisque dans cette dernière il n'y a pas destruction sanguine), nous devons la laisser au second plan de même que nous avons laissé au second plan les phénomènes hémolytiques qui se passent dans la moelle.

Dans la pulpe on peut voir un certain nombre de polynucléaires, de myélocytes et d'hématies nucléés : il en existe de même à la phériphérie des follicules. Quant à la nature myélocytique des macro-

phages de la pulpe nous croyons qu'elle ne peut être soutenue étant données les relations de ces cellules avec le tissu de sclérose et l'analogie de ces lésions avec celle de la rate cirrhotique qui, en l'absence d'ictère, ne présente aucune transformation myéloïde.

En résumé nous avons trouvé dans la rate de l'anémie pernicieuse trois aspects histologiques correspondant sans doute à trois stades de l'évolution hémolytique :

1° Rate avec signe de destruction globulaire active, contenant une grande abondance de pigment ferrique, et avec multiplication des noyaux clairs de la pulpe. (obs. VI.)

2° Rate avec signes beaucoup moins accentués de destruction globulaire, contenant une quantité modérée de pigment avec multiplication des noyaux clairs accompagnée de sclérose hypertrophique de la pulpe (dans la majorité de nos observations).

3° Rate atrophiée avec rapprochement des grandes travées et sclérose dure, fibreuse de la pulpe, contenant beaucoup de petites cellules rondes et peu de noyaux clairs, peu de pigment, peu de figures macrophagiques (obs. III)

Ajoutons que nous avons trouvé les mêmes lésions dans les coupes que M. Warthin a eu l'amabilité de nous envoyer et qui concernent les malades dont il a publié les observations dans son mémoire.

Disons enfin que les ganglions, les plaques de Peyer, les amygdales ne nous ont point présenté de lésions notables, et particulièrement aucune ébauche de transformation myéloïde. Mais nous avons

trouvé parfois dans les ganglions les lésions d'ordre hémolytique décrites par Warthin (1).

Foie. — Laissant de côté les lésions hépatiques bien connues de l'anémie pernicieuse (hémorragies, stéatose en fines ou en grosses granulations, foyers de nécrose centro-lobulaire) que nous avons d'ailleurs retrouvées, et que nous considérons comme secondaires à l'anémie, nous signalerons seulement ici comme ayant un rapport direct avec notre sujet, des lésions d'ordre hémolytique des plus intéressantes surtout étant donnée leur coexistence avec celles de la rate.

Sauf de rares exceptions les cellules hépatiques sont toujours surchargées de pigment ferrique en fines granulations situées à leur partie centrale tout autour du noyau. Et même les cellules qui sont presque complètement surchargées de graisse contiennent encore une notable quantité de pigment. Comment se fait cette surcharge pigmentaire ? Les figures de macrophagie que nous avons observées dans la lumière des capillaires nous portent à croire qu'elle se fait par l'intermédiaire des polynucléaires ou de macrophages venus de la rate. En tout cas nous devons signaler ce fait qu'on ne trouve pas ou presque pas de globules rouges dans la lumière des capillaires hépatiques qui contiennent pourtant une grande quantité de globules blancs (2).

Cette suractivité macrophagique du foie ne semble pas, — du moins aux stades où nous l'avons ob-

(1) Amer. journ. of the medical Sciences, 1902.

(2) Pour la description des figures macrophagiques nous renvoyons en particulier à nos observations I, II, III, IV, VI et X.

servée évoluer vers la cirrhose comme dans le diabète bronzé.

La coexistence de phénomènes macrophagiques si intenses à la fois dans la rate et le foie montre bien combien est actif le processus hémolytique dans l'anémie pernicieuse. Peut-être aussi les phénomènes hémolytiques ne sont-ils si considérables au niveau du foie que quand la rate, sclérosée, ne suffit plus à sa tâche et ne peut plus arriver à détruire les globules altérés par les poisons encore inconnus de l'anémie pernicieuse. C'est là une simple hypothèse et nos faits ne sont pas encore assez nombreux pour conclure sur ce point.

En tout cas les phénomènes d'hémolyse qui se passent du côté du foie et de la rate ont la plus haute importance au point de vue de la pathogénie de l'anémie pernicieuse et ces signes de destruction sont des plus intéressants à mettre en parallèle avec les signes de régénération qui sont localisés dans la moelle.

ÉVOLUTION CLINIQUE

L'état des organes hématopoïétiques et l'état du sang qui en est le tableau fidèle révèle dans tous les cas un effort parfois considérable de l'organisme pour lutter contre l'anémie. La clinique vient confirmer ces données en montrant que dans tous ces cas, on peut avoir des améliorations assez marquées, des rémissions parfois très longues, et nous serions presque tenté de dire que la caractéristique clinique

des anémies pernicieuses avec réaction myéloïde est que leur évolution n'est pas régulièrement, rapidement et fatalement mortelle. La durée totale de la maladie dans un grand nombre de ces observations est en effet relativement longue et se chiffre quelquefois par années. La déglobulisation n'est pas toujours très rapide comme il est facile de s'en assurer en comptant le nombre de semaines qu'il a fallu pour que le chiffre globulaire tombe, par exemple, de 1.500.000 à 500.000.

De plus, et c'est là un caractère plus constant, l'évolution est *irrégulière*, et *traversée par des phases d'amélioration* pendant lesquelles le chiffre des hématies peut s'élever jusqu'à 3.000.000 après avoir été au-dessous de 1.000.000 ; il est fréquent qu'alors le malade sorte de l'hôpital et reprenne ses occupations, mais généralement, après une période qui dépasse rarement deux mois, l'anémie reparaît et l'évolution recommence. Tel ce malade de Billings (1) atteint d'une anémie très intense (750.000) avec forte réaction myéloïde (115 globules nucléés par mmc.). En trois mois il s'améliore et remonte peu à peu à 2.800.000 ; à ce moment les globules nucléés disparaissent du sang ; il se maintient quelque temps au-dessus de 2 millions 1/2, grâce à de fortes poussées de globules nucléés (de 50 à 100 par mmc., chiffre assez élevé pour une anémie qui, à ce moment était peu intense) mais bientôt le chiffre des hématies commence à diminuer peu à peu, la moelle s'épuise, le nombre des globules nucléés baisse

1. Amer. Journ. of the med. Sciences, 1900.

et il meurt six mois après avec 630.000 globules rouges. Dans l'observation XV du même auteur, l'évolution est analogue ; le malade remonte en cinq mois de 726.000 à 3.500.000 et les globules nucléés disparaissent du sang ; mais, en quatre mois il retombe de nouveau à 800.000. Les globules nucléés reparaissent, il remonte à 2.500.000, puis à une trosième période de déglobulisation caractérisée celle-ci par une très faible quantité d'hématies nucléées, il succombe enfin. Nous pourrions citer de nombreux cas analogues : nous préférons renvoyer à la lecture de notre observation VIII où la réaction myéloïde était extrêmement forte ; l'amélioration fut ici beaucoup plus rapide que dans les cas précédents puisqu'en cinq semaines le chiffre globulaire monta de 680.000 à 3.000.000,— ce qui tient, pensons-nous, à l'opothérapie médullaire. Mais, cinq mois après, la malade rentre de nouveau dans le service de M. Ménétrier avec une rechute moins grave en apparence (1.130.000) à laquelle elle succomba. C'est l'histoire de tous ces malades qui font plusieurs rechutes avant la rechute terminale. Il en est de même de la malade de l'observation IX : malgré son amélioration évidente, nous faisons les plus grandes réserves sur l'évolution ultérieure de la maladie.

Fait important : les globules rouges à noyau sont généralement en grande abondance dans les périodes qui précédent l'amélioration et ce fait est bien net dans la plupart des cas de Billings où les examens ont été faits à de nombreuses reprises. D'ailleurs, une fois la réparation sanguine en bonne voie, c'est

à dire quand le chiffre globulaire dépasse 2.000.000 ils peuvent disparaître du sang pour s'y montrer de nouveau à la période d'aggravation. Ces poussées de globules nucléés sont accompagnées de poussées de myélocytes généralement peu intenses (1 à 2 0/0) et parfois, mais plus rarement, de polynucléose. On voit donc les caractères hématologiques que nous avons analysés devenir plus nets et plus accentués au moment des améliorations, et l'on assiste ainsi à ce fait paradoxal : les caractères du sang qu'on avait donnés comme caractéristiques de l'anémie pernicieuse, et comme décelant une profonde altération du sang sont d'autant plus accentués que le malade est en meilleure voie d'amélioration.

Par contre, il est fréquent de voir les globules nucléés disparaître du sang peu de jours avant la mort. Et, dans un certain nombre de nos observations où nous n'avons observé les malades qu'à la période à peu près terminable de leur affection, on peut voir combien est peu élevé le nombre de globule à noyau et combien est faible la réaction myéloïde.

Non-seulement l'anémie pernicieuse est susceptible d'amélioration, mais elle peut, dans certains cas, guérir c'est là un fait admis aujourd'hui par tous les auteurs. Or *tous les faits suivis de guérison appartiennent à cette forme arthoplastique* et particulièrement à ceux où la réaction myéloïde était très forte. Telle notre observation VII d'anémie gravidique qui, avec sa forte quantité de globules nucléés et sa polynucléose, réalisait le type de la réparation normale du sang post-hémorragigue et qui, grâce

peut-être au secours de l'opothérapie médullaire, a guéri très rapidement d'une façon que nous croyons définitive. Dans les huit observations de Billings où la guérison est survenue, nous notons également le grand nombre de globules nucléés que renfermait le sang.

Et, s'il nous est permis d'empiéter ici sur les cas d'anémie symptomatique, nous ferons remarquer que les nombreux cas d'anémie grave bothriocéphalique qui ont guéri appartenaient à cette forme et présentaient un grand nombre de globules nucléés parmi lesquels des mégaloblastes, et une réaction myélocytaire évidente. (1)

Nous ne voulons pas dire que les anémies cryptogénétiques à type orthoplastique *doivent* guérir puisqu'elles ont 19 fois sur 20 une marche fatale et puisque notre ignorance de leurs causes nous réduit à une thérapeutique adjuvante et symptomatique, — l'opothérapie médullaire elle-même est purement symptomatique. Nous disons seulement que dans certaines conditions, elles *peuvent* guérir, bien que ces cas aient été à proprement parler de par leurs caractères cliniques et hématologiques, des anémies pernicieuses caractérisées.

(1) Voir les nombreux cas réunis dans l'important travail de Rosenqvist. (*Zeitschr. f. Klin. medecin.* Bd. 49. 1903) et l'observation de Courmont et André (*Journ. de physiol. et de Path. génér.* 1903).

OBSERVATIONS

Les neuf dixièmes des cas d'anémie pernicieuse appartiennent à la forme que nous venons de décrire Elle est donc relativement fréquente, et nous ne pouvons songer à résumer ici toutes les observations qui viendraient à l'appui de notre thèse, c'est-à-dire en somme, toutes celles où un examen complet du sang et des organes hématopoïétiques a été fait. Ces observations complètes sont d'ailleurs en beaucoup moins grand nombre qu'on ne pourrait le croire (1).

Nous nous contenterons de reproduire ici les cas que nous avons pu étudier personnellement, soit complètement, soit seulement au point de vue hématologique et anatomique, les observations cliniques nous ayant été communiquées par nos maîtres ou nos collègues que nous tenons à remercier ici.

Tous ces faits, ont un caractère commun : la réaction myéloïde. Mais cette réaction diffère selon les cas, et dans son intensité et dans sa forme cellulaire. Cette variété vient à divers facteurs : le moment où l'on observe le malade, l'évolution plus ou moins aiguë de l'affection, enfin l'âge du malade, et d'au-

(1) Nous signalerons particulièrement les mémoires de Neusser (*Wiener Klin. Woch.*, 1899), de Launois et Emile Weil (*Revue de med.*,, août 1894), de Gulland et Goodall (*Journ. of Pathol. and Bacteriol.*, janvier 1905).

tres facteurs encore qui nous sont inconnus. C'est pourquoi tous les faits ne sont pas exactement superposables au point de vue de l'état du sang ; mais il y a entre eux un certain nombre de caractères communs qui constituent ce qu'on doit entendre par « la réaction myéloïde » prise dans son sens le plus large.

Observation I. — Anémie pernicieuse avec faible réaction médullaire actuelle. — Moelle rouge (1).

Gr..., homme de peine, âgé de 47 ans, entre le 15 avril 1904 dans le service de M. Ménétrier pour faiblesse générale, pâleur et troubles digestifs. Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires sinon une fluxion de poitrine à 20 ans et une fièvre typhoïde à 35 ans.

A part ces deux maladies il a toujours été bien portant jusqu'au mois dernier. A ce moment il a commencé à se sentir faible, vite fatigué après un effort, il a eu à plusieurs reprises des crises de dyspnée et des hémoptysies (?). Son appétit a diminué et ses digestions sont devenues pénibles, et il entre à l'hôpital pour tous ces symptômes réunis mais surtout à cause de sa faiblesse musculaire.

C'est un homme bien constitué, peu amaigri, mais extrêmement pâle ; ses muqueuses sont complètement décolorées. Il est très faible et peut à peine se lever de son lit : vertiges et éblouissements quand il est debout. Double souffle veineux aux jugulaires ; au cœur, souffle doux au foyer de l'artère pulmonaire et, de plus, claquement clongareux du second bruit aortique et ébauche de bruit de galop. Epistaxis ; pas de pétéchies. Œdème marqué des membres inférieurs.

Dyspnée assez marquée surtout à la moindre tenta-

(1) Étudiée en collaboration avec notre collègue Bloch.

tive d'effort musculaire ; pouls mou et rapide ; pas d'élévation de la température ; il présente une anorexie très marquée, sans dégoût particulier pour la viande ou les matières grasses, mais n'a jamais eu de vomissements noirâtres ni alimentaires ; pas de diarrhée ni de douleurs abdominales. Dans le service il s'alimente un peu, mais ne supporte que les légumes et les œufs, et ne prend pas de viande. L'estomac n'est pas dilaté ; il n'y a pas de ganglions sus-claviculaires. La rate et le foie sont normaux.

Examen du sang (29 avril) : 450.000 globules rouges.

Examen du suc gastrique : acidité totale : 0,145. HCl libre : néant. Chlore combiné organ. : 0,022. Chlorhydrie : 0,022. Chlore total : 0,204. Chlore minéral fixe : 0,182.

Examen des urines : urée : 35 gr. Na Cl : 10,20. Acide phosphorique : 1,96. Acide urique : 1,090 (pro die). Il existe de l'indican en quantité notable, pas d'albumine. A ce moment l'alimentation était composée d'un peu de pain, d'un œuf, d'un litre et demi de lait : pas de viande.

Etant donnés l'âge du malade, l'absence d'acide chlorhydrique, l'intensité des troubles digestifs, on pense d'abord à un cancer de l'estomac à forme anémique. Mais d'une part l'intensité extrême de la déglobulisation, d'autre part la quantité d'urée et d'acide urique, relativement très élevée, par rapport à l'alimentation, nous font porter, malgré l'absence d'acide chlorhydrique, le diagnostic d'anémie pernicieuse.

Examen du sang : globules rouges... 450.000
Leucocytes..... 3.600
Hémoglobine : 15 % (valeur globulaire élevée).

Poïkilocytose très marquée portant seulement sur les globules de taille moyenne. Globules nains et globules

géants en grand nombre, avec prédominance de ces derniers. Polychromatophilie quantitative plutôt que qualitative (néanmoins les globules nains sont assez nettement basophiles).

Formule leucocytaire :

Polynucléaires.	51,22
Myélocytes neutroph. . . .	2,07
Formes de transition. . . .	0.40
Mononucléaires	21,13
Lymphocytes.	22,00
Grands lymphocytes. . . .	2,00
Eosinophiles.	0,40
Cellules de Turk.	0,10

Globules rouges nucléés : 2 pour 100 leucocytes.

Les cellules que nous désignons sous le nom de « grands lymphocytes » sont des leucocytes à noyau vésiculeux rappelant celui du mégaloblaste, et à très grand protoplasma non basophile (voir plus haut). Les myélocytes n'ont rien de particulier : leur noyau est souvent petit et foncé, peu de très gros noyaux clairs. Parmi les éosinophiles il existe quelques formes de transition. Les globules nucléés sont surtout des normoblastes (noyau classique foncé) mais ils sont souvent à très grand protoplasma. Quelques formes de transition ; quant aux mégaloblastes ils sont d'une extrême rareté. Ils ne présentent pas de polychromatophilie, pas de formes de mitose, pas de formes d'expulsion ou de caryolyse. On ne trouve pas de noyaux libres.

Hématoblastes nombreux. Coagulation normale en cinq minutes. Le caillot se rétracte bien ; pas de redissolution du caillot ; serum non teinté, sans urobiline ni pigments biliaires.

Traitement : moelle rouge de veau (50 gr. par jour). Viande crue hachée.

Aucune amélioration ; la faiblesse s'accentue plutôt. Un examen du sang, fait le 4 mai, donne les chiffres de 454.000 globules rouges et de 8.000 leucocytes. Le pourcentage leucocytaire est le même : les polynucléaires sont au taux de 52 %, les myélocytes de 2 %. Même chiffre de globules nucléés. En somme, pas de modifications notables sous l'influence de l'opothérapie sinon peut-être une augmentation leucocytaire.

La cachexie continue de progresser bien que l'amaigrissement ne soit pas considérable. L'œdème augmente notablement.

Un examen du sang pratiqué le 16 mai donne les chiffres de 396.000 hématies et de 8.400 leucocytes (prise du sang à l'oreile à cause de l'œdème). La formule leucocytaire s'est à peine modifiée : 55 % des polynucléaires, 4 % de myélocytes. Mais le nombre de globules nucléés a beaucoup diminué ; on n'en trouve que quelques uns sur une lame entière. Ils ne présentent pas de modifications notables : ce sont toujours les normoblastes qui dominent, mais il semble qu'il y ait peut-être plus de mégaloblastes. Toujours pas de formes anormales, ni de mitoses.

L'affaiblissement progresse, le malade est de plus en plus asthénique et prostré, l'œdème envahit les membres supérieurs, l'abdomen et le thorax. Mort le 31 mai sans phénomènes infectieux surajoutés.

Autopsie. — Pas de cancer. Tous les organes sont extrêmement pâles, mais les muscles ont gardé la teinte rouge normale.

La moelle de la dyaphyse fémorale est d'un rouge violacé rappelant la teinte de la pulpe splénique ; l'os est compact et très dur. La moelle épiphysaire est graisseuse; la moelle costale est d'un rouge vif. La rate pèse 175 gr. elle est d'un rouge violacé, sa pulpe est très consistante. Pas de ganglions.

Foie pâle et mou (2.030 gr.) ; bile jaune et peu colorée. Estomac digéré ; aucune lésion de l'intestin, notamment au niveau des plaques de Peyer. Pas de parasites. Reins pâles et décolorés, sans atrophie corticale ni granulations ; capsules surrénales normales. Cœur dilaté sans augmentation d'épaisseur de ses parois. Myocarde bien coloré, d'aspect normal. Rien à l'aorte. Du côté des poumons un peu d'œdème, quelques adhérences à droite, pas de tuberculose. Rien au corps thyroïde, à l'œsophage, au rectum. Centres nerveux normaux.

Examen histologique. — *Moelle fémorale* : tissu homogène ; la graisse a disparu complètement sauf en quelques rares points (la coupe porte sur le milieu de la diaphyse). Légère augmentation du réticulum fébrillaire, mais pas de sclérose vraie. La plupart des cellules sont des myélocytes à gros noyau clair, vésiculeux, à granulations neutrophiles et éosinophiles (ces derniers extrêmement rares), parfois sans granulations et basophiles en masse (cellules de Turk). En certains endroits tranchent sur le fond clair des amas foncés de petits mononucléaires non granuleux à protoplasma basophile ou non. Un grand nombre de polynucléaires et de formes de transition. Les globules nucléés sont augmentés de nombre mais leur pourcentage n'atteint que 9 % de toutes les cellules de la moelle par suite de l'hyperplasie myélocytaire. Les mégacaryocytes sont très peu nombreux et atrophiés.

Les frottis permettent de préciser les formes cellulaires. Les globules nucléés sont surtout des normoblastes : un certain nombre d'entre eux expulsent leur noyau. Peu de mégaloblastes. Pas de métrocytes. Ce sont de beaucoup les myélocytes granuleux qui dominent. Les frottis de moelle costale donnent les mêmes résultats.

Les signes de destruction globulaire sont assez peu marqués dans la moelle : pigment en faible quantité, soit libre, soit inclus dans le protoplasma des grands mononucléaires (mais non dans celui des mégacaryocytes).

Rate. — Architecture générale conservée, les travées semblent moins nombreuses que normalement ; follicules un peu diminués de volume, à limites moins nettes.

Pulpe : sclérose très dense, généralisée, constituée par du tissu conjonctif d'apparence homogène et sur lequel tranchent des éléments cellulaires en assez faible quantité. Les uns sont de petites cellules rondes d'aspect banal, différant cependant des lymphocytes spléniques ; les autres sont de gros noyaux clairs, parfois irréguliers. Il semble qu'entre les deux formes on trouve des intermédiaires et il est possible que les petites cellules rondes ne soient qu'une forme atrophique de grosses cellules claires. Dans ce tissu scléreux on voit peu de formes macrophagiques et peu de pigment ; la pulpe est devenue presque inactive.

Dans ce tissu, on ne voit pas d'éléments sanguins ; pourtant çà et là existent des débris de globules rouges irréguliers, rétractés, mais ayant encore conservé leur affinité pour l'orange.

Il existe, creusées dans ce tissu, quelques lacunes très peu étendues ; leur paroi n'est pas bordée de cellules ou de noyaux ; leur cavité contient des globules rouges déformés, encore orangeophiles, des débris de globules rouges devenus éosinophiles, des débris pigmentaires, des globules blancs, enfin quelques macrophages volumineux et irréguliers se chargeant de débris globulaires. Ce sont les restes des sinus.

Il existe de plus une transformation myéloïde très légère, décelable seulement par les frottis (quelques globules nucléés, quelques myélocytes, assez nombreux polynucléaires).

Les follicules sont envahis par un léger degré de sclérose venue de leur périphérie (fibres conjonctives, noyaux aplatis). Ils contiennent également un petit nombre de macrophages. Les cellules qui les constituent sont des lymphocytes ; pas de polynucléaires ni de myélocytes. Un peu de pigment dans la paroi de l'artère centrale.

En résumé : sclérose pulpaire considérable et assez ancienne avec signes de macrophagie peu marqués mais néanmoins évidents.

Foie. — Dégénérescence graisseuse localisée à la région centrale du lobule. Toutes les cellules hépatiques, même celles qui sont le plus surchargées de graisse, sont infiltrées de pigment en fines granulations, siégeant surtout dans le milieu de la cellule. Cette surcharge pigmentaire entraîne une légère atrophie cellulaire de sorte que les capillaires semblent élargis. Noyaux généralement intacts, mais un grand nombre sont volumineux, vésiculeux et irréguliers.

Dans les capillaires on trouve très peu de globules rouges, et la plupart sont en état de destruction et ont plus ou moins perdu leurs affinités colorantes. Nombreux leucocytes, surtout polynucléaires dont quelques-uns montrent des figures très nettes de macrophagie. (débris de globules rouges dans leur protoplasma).

Ganglions. — Macrophagie et surcharge pigmentaire plus considérable que dans la rate. Pas de sclérose. Transformation myéloïde douteuse.

Les fibres myocardiques présentent de la dégénérescence vacuolaire, de l'infiltration pigmentaire, et de la stéatose marquée en très fines granulations par l'acide osmique. Pas de lésions notables des reins ni des capsules surrénales.

En résumé ce malade a été observé à la période presque terminale de son anémie cryptogénétique, à

un moment où son état s'est aggravé rapidement, sans doute parce que la réaction hématopoïétique s'est affaiblie. L'état de la moelle impose en effet l'idée qu'à une période antérieure l'organisme a dû réagir contre l'anémie avec plus d'intensité ; les lésions macrophages de la rate montrent d'autre part que le début de la destruction globulaire remonte à une date assez lointaine. Notons l'échec absolu de l'opothérapie médullaire.

OBSERVATION II. — **Anémie pernicieuse ; affaiblissement progressif de la réaction myéloïde. — Moelle rouge.**

D... Claude, charpentier, âgé de 59 ans, entre le 27 février 1904 dans le service de M. Vaquez pour une faiblesse croissante ayant débuté il y a plusieurs mois.

Rien dans ses antécédents héréditaires, et rien dans ses antécédents personnels sinon une légère tendance à l'hémophilie. Ce sont les épistaxis abondantes qui l'ont surtout frappé : ainsi il y a 4 mois, il a eu une forte hémorragie nasale du côté droit survenue le matin sans cause apparente. A plusieurs reprises il a eu de semblables épistaxis ; mais on note également chez lui une tendance hémorragique générale ; il saignait facilement et abondamment à la moindre coupure. Il ne semble pas qu'il s'agisse là d'hémophilie vraie, congénitale, car c'est depuis quelques mois seulement que le malade a remarqué tous ces symptômes. Et c'est depuis quelques mois aussi qu'il s'est affaibli de plus en plus. Voilà trois mois qu'il a cessé son travail, et trois semaines qu'il est complètement alité. La faiblesse est considérable, mais le malade ne souffre de nulle part.

Il est immobilisé au lit et peut à peine se lever. Vertiges et étourdissements dans la station debout. Pâleur extrême ; teint légèrement jaunâtre (mais non jaune-

paille) ; pas de subictère conjonctival, pas de pigment dans les urines ni le sérum. Muqueuses très décolorées Amaigrissement assez peu marqué ; très léger œdème des membres inférieurs. Aux jugulaires, double bruit de rouet ; au cœur, souffle mésosystolique à la région méso-cardiaque. Pouls : 110, mou et petit. Température : 38° à 38°3. Tension artérielle : 12 (Potain).

Rien aux poumons ; foie et rate normaux ; pas de ganglions.

Troubles digestifs peu marqués ; le malade mange de la viande. Il n'a pas de vomissements et n'en a jamais présenté auparavant. Ni diarrhée, ni constipation.

Les urines ne contiennent pas d'albumine ni d'indican. Urée : 25 gr. par jour (à trois reprises).

Dans le service, le malade a eu plusieurs épistaxis assez abondantes ; l'examen rhinoscopique montre des varices des veines de la cloison à droite. Pas d'autres dilatations veineuses, pas d'hémorrhoïdes.

Globules rouges :850.000. Leucocytes : 21.000 (cette leucocytose est passagère : trois jours après les globules blancs sont tombés à 8000).

Diagnostic : anémie cryptogénétique.

Pendant son séjour dans le service, malgré une alimentation assez abondante et d'ailleurs bien tolérée, malgré la médication arsenicale (liqueur de Boudin : XX à C gouttes pro die), l'état du malade n'a fait que s'aggraver. La faiblesse est devenue de jour en jour plus grande ; nouvelles épistaxis ; de plus, le malade présente pour la première fois, le 6 mars, une abondante hémorragie gingivale. L'œdème augmente légèrement (toujours sans albuminurie) et à partir du moment où les hémorragies gingivales apparaissent, on peut noter une dyspnée assez notable, survenant même au repos, et qui ne semble pas due à de l'œdème pulmonaire (pas

de signes stéthoscopiques). A l'inverse de certaines dyspnées d'origine mécanique, la position assise ne soulage aucunement le malade (dypsnée par insuffisance globulaire). Quelques pétéchies ; pas de troubles oculaires (l'examen ophthalmoscopique n'a pu être pratiqué). Les globules rouges sont tombés à 500.000. Tous les symptômes s'exagèrent, le malade ne s'alimente plus, la prostration est extrême (pourtant l'amaigrissement n'est pas considérable). Mort dans le coma le 19 mars.

Etude du sang. — L'examen du 1er mars donne 850.000 globules rouges et 21.000 globules blancs. Cette leucocytose était sans doute en rapport avec une forte épistaxis survenue deux jours avant, et nous décrirons de préférence le sang pris le 3 mars, jour où le chiffre globulaire ne s'est pas modifié, mais où les leucocytes sont tombés à 8.000.

Poïkilocytose très marquée (moins toutefois que dans l'obs. VIII). Globules géants très nombreux. Valeur globulaire augmentée (la quantité d'hémoglobine correspondant à un million). Globules nains assez nombreux. Polycromatophilie moyennement marquée, qualitative et quantitative.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires.....	67 56
Myélocytes neutro-...	3 43
Mononucléaires.....	23 03
Grands lymphocytes..	0 80
Lymphocytes.....	4 17
Eosinophiles.....	0
Cellules de Turk.....	0 98

Globules rouges nucléés : 2,5 pour 100 leucocytes.

Parmi ces globules nucléés, un quart environ sont des mégaloblastes. Il existe notamment des mégalo-

blastes à noyau classique mais à protoplasma extrêmement réduit. On voit de plus des mégaloblastes à protoplasma volumineux et dont le noyau est bilobé et très foncé, à l'état, semble-t-il, de division directe. Pas de caryocinèses dans les mégaloblastes non plus que dans les normoblastes. Pas de métrocytes. Pas de figures d'expulsion nucléaire, pas de noyaux libres ni de microblastes.

Du côté des globules blancs il faut noter la présence d'un certain nombre de formes de transition neutrophiles, que nous avons classées avec les polynucléaires. Les myélocytes sont les uns à gros noyau clair, les autres à petit noyau foncé. Très peu de grands lymphocytes. Pas de myélocytes géants. Pas de mastzellen, pas d'éosinophiles (sur plus de 500 leucocytes).

Les hématoblastes sont nombreux ; la coagulation se fait normalement sans présenter les particularités décrites par Emile Weil dans le sang des hémophiles (coagulation plasmatique). Le caillot se rétracte normalement. Pas de pigmnents dans le sérum.

En somme : réaction myéloïde légère, et probablement en train de fléchir (peu d'intensité de la poïkilocytose et de la polychromatophilie, absence de formes actives du côté des globules nucléés, absence d'éosinophiles.

L'examen du 15 mars, pratiqué au moment où l'état général s'est aggravé, montre l'exagération de toutes ces particularités. Les globules rouges sont à 500.000, les leucocytes à 9.600. La poïkilocytose et la polychromatophilie sont encore moins marquées. La formule leucocytaire a peu changé : les polynucléaires sont à 65 %, les myélocytes à 2 %. Pas d'augmentation des grands lymphocytes. L'augmentation porte sur les mononucléaires quelconques et sur les lymphocytes. Toujours pas d'éosinophiles. La très légère déviation de la formule

semble indiquer qu'il y a diminution pure et simple des éléments d'origine médullaire.

Les globules nucléés, eux aussi, ont diminué. On n'en trouve plus que 1 pour 100 leucocytes tout au plus. Ils présentent d'ailleurs exactement les mêmes caractères.

Nous assistons ainsi semble-t-il à l'affaiblissement de la réaction myéloïde, si fréquente dans les anémies graves aux approches de la mort.

Autopsie. — Pas de cancer. Organes décolorés, muscles rouges ; conservation relative du pannicule adipeux.

Moelle costale et sternale rouge. Rate dure, bien colorée, pesant 210 gr. Les ganglions ne sont pas augmentés de volume.

Foie pâle, jaunâtre. Tube digestif normal macroscopiquement ; estomac digéré. Poumons pâles, œdémateux. Myocarde un peu pâle. Pas de lésions des autres organes.

Seuls les reins sont augmentés de volume (200 gr.) et très pâles ; la substance corticale est hypertrophiée ; ils se décortiquent bien. Capsules surrénales normales à l'œil nu. Pas d'hypertrophie du ventricule gauche.

Examen histologique. — Les frottis de *moelle osseuse* montrent une prolifération myélocytaire notable : les mononucléaires granuleux neutrophiles sont de beaucoup les plus nombreux ; il existe également en grand nombre des formes de transition et un chiffre assez élevé de polynucléaires. Les éosinophiles sont rares mais n'ont pas tout à fait disparu comme dans le sang. Les lymphocytes et les mononucléaires non-granuleux sont relativement très peu nombreux. Enfin les globules nucléés sont en petite quantité (3 à 4 %) et ne montrent pas de signes d'activité particulière. Ce sont des normoblastes et des mégaloblastes. En somme

moelle en prolifération neutrophile assez analogue à la moelle infectieuse banale.

Rate.— Architecture conservée, grandes travées normales mais surchargées de pigment. Ce qui frappe dans cette rate, c'est la diffusion très marquée des follicules qui sont hypertrophiés et s'essaiment dans la pulpe : ils tendent même en certains points à se rejoindre. Leurs limites sont néanmoins bien nettes.

A un fort grossissement, on voit que cette diffusion folliculaire est réelle, mais qu'elle se complique d'un degré assez avancé d'invasion par la sclérose pulpaire. Aussi trouve-t-on au milieu des lymphocytes ordinaires des cellules à gros noyau clair qui ne sont pas des myélocytes mais bien des cellules pulpaires dont quelques-unes sont surchargées de pigment ferrique : ces cellules pénètrent jusqu'au voisinage de l'artère centrale. On trouve aussi dans les follicules du pigment libre et des fibres conjonctives.

Sclérose pulpaire considérable, contenant une grande quantité de noyaux clairs qui sont ou qui furent vraisemblablement des macrophages car les cellules qui sont chargées de pigment ont le même aspect : on trouve aussi dans le tissu scléreux de petites cellules rondes, et quelques polynucléaires. Pas de globules rouges, du moins intacts, mais quelques débris amorphes encore orangeophiles.

Les restes des sinus se retrouvent sous forme de petites lacunes, ou fentes aplaties peu étendues, creusées dans le parenchyme splénique sclérosé ; leur périphérie est occupée, — on pourrait dire bordée, — par des cellules volumineuses à noyau clair, à protoplasma plus ou moins étendu qui se retrouvent dans la cavité du sinus : on y trouve aussi des polynucléaires, des mononucléaires, des débris globulaires, mais très peu de globules rouges.

Les macrophages chargés de pigment se trouvent — en petite quantité, — au niveau de la pulpe, mais surtout au niveau de ces lacunes et dans leur voisinage.

Transformation myéloïde douteuse. Quelques rares globules nucléés visibles sur les frottis.

Un *ganglion* mésentérique est atteint d'adénite proliférative avec hypertrophie folliculaire. Dans le sinus, sont de gros mononucléaires à protoplasma clair (macrophages ?). Peu de pigment. Pas de sclérose. Pas de transformation myéloïde.

Du côté du *rein* il n'y a pas de lésions glomérulaires ni interstitielles. Fine dégénérescence graisseuse de l'épithélium sécréteur qui est abrasé et dont la portion externe est tombée ; quelques noyaux en pycnose. Capsules surrénales normales.

Résumé. — Voici donc un cas d'anémie pernicieuse avec gros rein blanc, coexistence déjà signalée par MM. Labbé et Lortat Jacob.

Mais dans le cas présent, il n'y a là, semble-t-il, que de simples lésions dégénératives signalées depuis longtemps dans l'anémie pernicieuse. Ni cliniquement, ni anatomiquement, on n'a le droit de prononcer le mot de néphrite.

Au point de vue hématologique, on note dans cette observation la faiblesse croissante de la réaction myéloïde, comme aussi, au point de vue anatomique la faible intensité de l'activité hémoglobique. La moelle s'est comportée comme une moelle neutrophile infectieuse. La réaction splénique et ganglionnaire est également ici analogue à la réaction infectieuse (hyperplasie folliculaire dans les deux organes). Et pourtant il n'y avait, cliniquement ni anatomiquement aucune trace d'infection actuelle ou surajoutée. Il est possible que cette anémie cryptogénétique ait été de nature infectieuse. En tout cas l'organisme a réagi d'une façon

assez différente de celle que nous avons trouvée dans tous nos autres cas.

Observation III. — **Anémie pernicieuse à réaction myéloïde faible. Moelle rouge. Sclérose atrophique de la rate (1).**

D..., Marie, ménagère, âgée de 41 ans, entre le 8 janvier 1903 dans le service de M. Menetrier, se plaignant de faiblesse générale et de troubles digestifs. Rien d'intéressant dans ses antécédents héréditaires. Au moment de l'établissement de la puberté, elle a été très affaiblie, très pâle, a présenté une toux persistante et a été soignée comme une tuberculeuse. Réglée à 16 ans, régulièrement. En somme chlorose douteuse. Mariée à 26 ans. Une seule grossesse (l'enfant est actuellement bien portante) pas d'anémie, ni d'hémorragies. Est venue habiter Paris il y a six ans.

Il y a 4 ans elle a eu une grande frayeur à propos d'un incendie ; et, à partir de ce moment, sans éprouver aucune douleur, la malade s'est affaiblie peu à peu, son appétit est devenu nul, et elle s'est aperçue depuis 18 mois que ses couleurs disparaissaient.

Téguments et muqueuses absolument décolorés ; pas d'œdème notable des paupières ou des extrémités. Souffle très net, des deux côtés, au niveau des jugulaires. Souffle doux, systolique au foyer de l'artère pulmonaire.

Globules rouges : 805.000. Leucocytes : 6.000.

Faiblesse extrême et vertiges quand la malade se met debout. Pas de troubles oculaires. Pas d'hémorragies.

Troubles digestifs assez accentués : nausées conti-

(1) Etudiée en collaboration avec notre collègue Gauckler.

nuelles et vomissements fréquents ; jamais d'hématémèses. Anorexie complète (surtout depuis quelques semaines) la malade ne tolère que de très petites quantités de lait : tout autre aliment provoque immédiatement des nausées. Pas de dilatation gastrique, pas de tumeur, pas de ganglions. Le foie et la rate ne semblent pas augmentés de volume. Respiration un peu rude aux sommets. Pas de fièvre. Coliques fréquentes et diarrhée. Pas de melœna ; pas d'hémorrhoïdes.

Urines : Volume par 24 heures : 250 cm. Urée : 5 gr. 04 par litre. Acide urique : 1 gr. 40. Acide phosphorique : 1,80. Chlorure de sodium : 0,96 par litre. Ce qui donne donc, par 24 heures, des quantités totales extrêmement faibles d'urée et de matières extractives, Traces d'albumine, pas de sucre. Densité : 1013.

Diagnostic : Anémie cryptogénétique. Traitement : moelle de veau fraîche, (50 gr. par jour dans du lait).

Les symptômes d'anémie persistent en s'aggravant, bien que les troubles digestifs s'améliorent un peu. L'affaiblissement devient extrême, la dyspnée considérable, œdème des extrémités puis anasarque, diarrhée profuse. La malade s'affaiblit de plus en plus et meurt le 29 janvier.

Etat du sang. — Poïkilocytose marquée. Grande inégalité de diamètre. Macrocytes plus nombreux que les microcytes. Les uns et les autres sont peu déformés. Polychromatophilie considérable surtout visible par le bleu polychrome, mais aussi avec l'hématéïne-éosine ; les macrocytes prennent une teinte violacée ou bleu très intense. Pas de fuchsinophilie par le triacide.

Hématies nucléées en petit nombre. Ce sont seulement des normoblastes qui ne présentent pas de figures particulières de dégénérescence ou d'activité.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	80
Myélocytes neutrophiles	2
Mononucléaires	7
Lymphocytes	10
Eosinophiles	1

Autopsie. — Pas de cancer. Organes pâles ; muscles bien colorés. Petit épanchement séreux dans la plèvre droite. Pas de tuberculose. Rien de particulier à l'estomac ni à l'intestin. Rien au cœur. Rien aux centres nerveux. Foie jaunâtre, clair.

Moelle diaphysaire du fémur plus colorée que normalement (gris-rougeâtre). Moelle costale rouge. Rate de taille normale, un peu molle, peu colorée. Ganglions normaux.

Examen histologique. — La *moelle fémorale* diaphysaire, forme une nappe cellulaire continue où toute trace de graisse a complètement disparu. Pas de sclérose. On y trouve très peu de globules rouges. Les cellules sont surtout des myélocytes granuleux, neutrophiles et éosinophiles, à gros noyau clair. Il y a un grand nombre de polynucléaires et de formes de transition. Les lymphocytes et mononucléaires non-granuleux sont également augmentés de nombre (32 % au lieu de 11 %, chiffre normal). Ce sont surtout de petites cellules à protoplasma basophile. On trouve également un certain nombre de cellules de Turk, les unes répondant à la description classique (noyau plus clair que le protoplasma), les autres à noyau foncé rappelant celui des mégaloblastes. Les globules nucléés sont augmentés de nombre (10 % environ). Indépendamment des normoblastes et des mégaloblastes on trouve un certain nombre de cellules répondant à la description

du métrocyte, de taille assez volumineuse. On trouve des figures de division et des noyaux libres. Mégacaryocytes peu nombreux.

Signes de destruction sanguine nets, surtout pour les globules blancs (un assez grand nombre de macrophages contenant des débris leucocytaires), moins accentués pour les globules rouges : on rencontre cependant des macrophages contenant des globules entiers presque intacts.

Les frottis confirment ces données. Pas de différence notable entre la moelle costale et la moelle fémorale.

La *rate* semble atrophiée (rapprochement très marqué des grandes travées, diminution notable des follicules). La pulpe est atteinte de sclérose dure, fibreuse, avec beaucoup de fibres conjonctives à petit noyau fusiforme, beaucoup de petites cellules rondes, très peu de gros noyaux clairs. Il persiste cependant, semble-t-il un certain nombre de cordons de Billroth, irréguliers, contournés, atrophiés et comprimés par le tissu scléreux qui les entoure (sclérose atrophique de la pulpe). Traces à peine visibles des sinus ; peu ou pas de sang ; pigment ferrique en quantité notable, en petits grains, mais pas de figures macrophagiques.

Les frottis confirment ces données : peu ou pas de globules rouges, pas de macrophages. Transformation myéloïde à peine marquée (quelques rares globules nucléés et myélocytes), peu ou pas de polynucléaires.

Le *foie* ne présente pas de zones nécrosées ni de dégénérescence graisseuse notable. Il existe une atrophie très accentuée des trabécules localisée à la région sushépatique : l'architecture générale de la travée est bien conservée ; les cellules restent unies par leurs extrémités, mais il en résule un agrandissement considérable des espaces capillaires. Surcharge pigmentaire en fines granulations de toutes les cellules, surtout les cel-

lules péri-portales, mais très notable aussi dans les cellules très atrophiées du centre. Dans les capillaires, peu ou pas de globules rouges, mais nombreux macrophages et leucocytes ; abondance *extrême* de polynucléaires.

Gastrite interstitielle marquée ; quelques lésions cellulaires du rein, sans dégénérescence graisseuse.

— En résumé : anémie cryptogénétique remontant à plusieurs années selon les dires de la malade et selon la sclérose atrophique intense et avancée de la pulpe splénique. La destruction globulaire, peut être arrêtée dans la rate par ces lésions scléreuses est encore en pleine activité dans le foie. La moelle est en pleine réaction, et cela depuis longtemps, semble-t-il, mais au moment où nous avons pu observer la malade la réaction hématologique est assez faible.

OBSERVATION IV — **Anémie pernicieuse. — Réaction myéloïde. — Moelle rouge. — Sclérose atrophique de la rate.**

J..., âgée de 56 ans, modiste, entre le 15 décembre 1904 dans le service de M. Vaquez, pour faiblesse générale et anémie. Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires. Elle-même a toujours été assez bien portante jusqu'à ces dernières années, mais elle aurait toujours eu, paraît-il, le teint pâle, et on lui disait qu'elle était anémique. Nous ne trouvons pas de chlorose nette dans ses antécédents.

Elle s'est mariée à 20 ans et a eu deux enfants : les accouchements ont été normaux, sans hémorragies, mais elle aurait été un peu anémique pendant sa grossesse (?). Une de ses enfants est morte à l'âge de 2 ans. L'autre a actuellement 35 ans et est bien portante. Rien de particulier. Du côté du mari, pas de syphilis. La malade dit qu'elle a durement travaillé toute sa vie et s'est surmenée beaucoup pour nourrir ses enfants.

Les premiers symptômes de la maladie actuelle remontent à trois mois. Jusqu'à cette époque on ne trouve rien sinon des troubles gastriques d'ailleurs peu caractérisés (digestions mauvaises, parfois quelques vomissements, jamais d'hématémèses) qui ont débuté vers l'âge de 20 ans, ont duré plus de dix ans et se sont amendés ensuite. Pas de troubles intestinaux.

Il y a trois mois elle a commencé à se sentir faible, mais elle pâlissait depuis 2 mois environ. Une asthénie de jour en jour croissante, une faiblesse assez forte pour l'empêcher de monter les escaliers, une légère dyspnée, un peu d'œdème des jambes le soir sont les seuls symptômes qu'elle ait ressenti. Pas de troubles digestifs, pas de douleurs, pas d'hémorragies. Bientôt elle ne peut plus marcher ni même se tenir debout, et c'est environ deux mois avant son entrée à l'hôpital qu'elle s'est alitée définitivement uniquement à cause de la faiblesse.

C'est une femme peu amaigrie mais très pâle et dont les muqueuses sont absolument décolorées. Souffle systolique à l'artère pulmonaire. Double souffle aux jugulaires. Léger œdème malléolaire. Troubles digestifs peu marqués ; elle n'a pas d'anorexie ni de dégoût pour la viande, pas de vomissements ni de diarrhée. Néanmoins elle mange peu depuis qu'elle est malade. L'examen des fèces est négatif au point de vue des parasites. Aucun trouble nerveux. Asthénie complète. Pouls rapide (110) et mou en l'absence de fièvre. Tension artérielle : 12. Pas de troubles nerveux. Vision normale. Pas d'hémorragies gingivales, mais quelques petites pétéchies sur l'abdomen.

16 décembre. — Globules rouges : 875.000. Hémoglobine : 20 % (valeur globulaire augmentée). Leucocytes : 3.600. Coagulation normale : le caillot est rétractile.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	34.93
Myélocytes neutroph.	19.03
Mononucléaires	21.00
Lymphocytes	5.49
Grands lymphocytes	17.83
Eosinophiles.	1.36

Globules rouges nucléés : 2,50 pour 100 leucocytes.

Poïkilocytose marquée. Les globules géants sont réguliers et non déformés mais extrêmement pâles. Les globules nains moins nombreux, sont également réguliers mais très basophiles. Polychromatophilie extrême et des plus irrégulière ; aucun globule rouge n'est normal au point de vue chromatique. Beaucoup de globules assez peu déformés sont pâles au centre et très colorés à la périphérie : les petits poïkilocytes, irrégulièrement colorés, sont parfois pâles d'une manière uniforme et à peine visible. Quelques globules géants, non déformés, sont extrêmement basophiles, plus basophiles même que les globules nains (fait assez rare).

Les globules nucléés sont presque tous des mégaloblastes, mais un certain nombre ont un noyau relativement foncé et rétracté, évoluant vers le noyau normoblastique. D'autre part nous avons vu un mégaloblaste avec un noyau irrégulier et déchiqueté, très chromatique, rappelant presque un noyau de polynucléaire : Un autre mégaloblaste, dont le diamètre dépassait 15 μ présentait un tout petit noyau excentrique, très foncé. Son protoplasma était orangeophile (métrocyte ?). Notons enfin quelques mégaloblastes à noyau trifolié sans caryocinèse apparente et d'autres à noyau en division irrégulière, ou presque complètement divisé.

Au point de vue leucocytaire nous devons faire remarquer que ce que nous appelons ici « grand lymphocyte » correspond sans doute à la cellule-mère de la moelle osseuse : son noyau diffère un peu de celui du lymphocyte et se rapprocherait même de celui du mégaloblaste par son aspect chromatique Les polynucléaires (neutrophiles et éosinophiles) ont souvent l'aspect des formes de transition. Les myélocytes sont à grand noyau pâle.

Un second examen, pratiqué le jour même de la mort (19 décembre) nous a donné les chiffres de 750.000 globules rouges et de 3.000 leucocytes. La formule leucocytaire était sensiblement la même : toutefois les myélocytes avaient encore augmenté (35 %). Cet examen fait trois heures avant la mort nous a permis de trouver dans le sang des formes tout à fait anormales que nous n'avons jamais rencontrées même dans des cas d'anémie pernicieuse à déglobulisation beaucoup plus forte ; nous avons trouvé entre autres une grande cellule mononucléée (30 μ de diamètre) à protoplasma non granuleux et mal limité, à noyau pâle, peu chromatique, sans filaments, analogue à celui des myélocytes mais beaucoup plus volumineux ; un énorme mononucléaire (30 à 40 μ) à protoplasma arrondi, non granuleux, très éosinophile, et à noyau ayant les caractères chromatiques du « grand lymphocyte médullaire », mais réniforme et d'ailleurs beaucoup plus gros ; une énorme cellule vésiculeuse arrondie, avec deux noyaux pâles situés côte à côte, et à protoplasma très éosinophile. Nous ne nous savons pas comment nommer ces cellules : il nous a semblé qu'on pouvait affirmer que ce n'était pas des cellules endothéliales vasculaires. Ce sont là des formes de la leucocytose agonique, aussi ne nous y étendrons-nous pas car elles ont peu d'intérêt pratique.

La malade s'est affaiblie peu à peu sans hémorragies autres que quelques pétecgies et est tombée le 18 dans le coma. Mort le 19 décembre.

Autopsie. Pannicule adipeux bien conservé. Muscles striés d'un rouge vif (sauf le cœur). Pâleur extrême de tous les organes sauf la rate et la moelle osseuse. Pas de néoplasme. Le foie (1800 gr.) est très pâle, dur, et présente, sur un fond jaune de dégénérescence graisseuse des ecchymoses légères, ou plutôt une injection vasculaire pénicillée moins marquée au niveau des empreintes costales. Les reins sont pâles et pèsent chacun 170 gr. Myocarde un peu pâle, surchargé de graisse. Rien aux poumons. L'estomac et l'intestin ne présentent rien de particulier (ganglions mésentériques normaux). Rien à l'utérus. Pas de lésions artérielles.

La moelle des côtes et de la clavicule est d'un rouge vif. La rate pèse 180 gr. elle est dure et d'un rouge foncé : pas de saillie des corpuscules de Malpighi. Pas de ganglions.

Moelle osseuse. — Les frottis montrent que la moelle est en état de prolifération moins par le nombre des cellules (difficile à évaluer en l'absence de coupes) que par l'étude des formes cellulaires. Les polynucléaires sont en effet assez abondants dans le tissu ainsi que les formes de transition neutrophiles. Les myélocytes forment la majorité des cellules (60 °/₀) et il y a relativement peu de myélocytes éosinophiles. Les lymphocytes et les mononucléaires non granuleux sont relativement moins augmentés de nombre que dans nos autres cas (10 °/₀). Les globules nucléés sont au nombre de 6 °/₀ environ. Ce sont des mégaloblastes, des normoblastes dont un certain nombre expulsent leur noyau, des noyaux libres. Les mégacaryocytes sont rares, petits et atrophiés. Nous n'avons pas trouvé dans cette moelle de cellules particulièrement anormales ou volumineuses

correspondant à celles que nous avions trouvées dans le sang : il est probable que nous n'avons pas eu affaire à une réaction hématologique spéciale, mais à un simple phénomène agonique qui est sans doute commun à toutes les anémies graves.

Rate. — Architecture générale conservée, mais aspect atrophique tenant au rapprochement des travées. Follicules bien visibles, bien limités, mais diminués de volume.

La pulpe est atteinte de sclérose atrophique intense. Elle est absolument vide de sang et contient de nombreux noyaux clairs. De plus on peut reconnaître des macrophages à protoplasma plus ou moins étendu, assez fortement coloré par l'éosine et contenant quelques débris nucléaires et pigmentaires (ces cellules atteignent 15 à 20 μ de diamètre). Il est très difficile de retrouver les restes des sinus. Le pigment libre est très peu abondant. Transformation myéloïde douteuse (il existe pourtant, sur les frottis, quelques hématies nucléées).

Les follicules sont sensiblement normaux, un peu diminués de volume mais en somme respectés par la sclérose pulpaire. Ils sont constitués par des lymphocytes ; pas de transformation myéloïde.

Foie.—Dégénérescence graisseuse extrême et infiltration pigmentaire considérable. C'est une stéatose à grosses granulations : elle est presque totale, mais prédomine nettement dans la région centro-lobulaire. En ces points la tuméfaction cellulaire est telle que les capillaires sont invisibles. Les noyaux ont néanmoins persisté. Dans quelques cellules, ils sont hypertrophiés.

Dans les cellules, l'infiltration de pigment est très marquée mais bouleversée par la stéatose car elle occupe le reste du protoplasma respecté par la graisse : aussi le pigment semble-t-il plus abondant que dans les autres

foies que nous avons examinés. Dans certaines cellules particulièrement chargées de pigment, les noyaux sont énormes et vésiculeux, entourés de grains ferriques. Dans les capillaires on voit de nombreux polynucléaires et même des mononucléaires chargés ou non de granulations pigmentaires. Peu ou pas de globules rouges. Un certain nombre de macrophages contenant des débris nucléaires.

Reins. Tuméfaction légère des épitheliums, les noyaux se colorent bien ; aucune lésion interstitielle ni glomérulaire.

Estomac. Gastrite chronique avancée avec infiltration interstitielle.

Pancréas normal.

En résumé anémie pernicieuse datant de plusieurs mois au moins, d'après l'aspect histologique de la rate qui montre des lésions moins avancées cependant que dans le cas précédent. La maladie a peut-être été favorisée par une gastrite chronique intense. Réaction myéloïde très forte pour la série blanche, assez faible pour la série rouge.

Observation V. Anémie pernicieuse gravidique ; réaction myéloïde faible, néphrite interstitielle latente (1).

M.., âgée de 22 ans, sans profession entre le 25 novembre 1901, à l'hôpital St-Antoine, dans le service de M. Thoinot suppléé par M. Souques. Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires ni personnels sinon quelques troubles au moment de l'établissement des règles (15 ans), des troubles menstruels peu marqués, mais pas de chlorose vraie.

(1) Etudiée en collaboration avec notre collègue Ribierre.

En juillet 1901, la malade étant enceinte de six mois environ (première grossesse), est prise de coliques, la diarrhée s'installe rapidement et persiste depuis ce moment jusqu'à son entrée à l'hôpital : sept ou huit selles très liquides, jaunâtres, presque blanches dans les 24 heures. Presque en même temps ont apparu des vomissements alimentaires fréquents, presque quotidiens qui persistent jusqu'à son accouchement et ont notablement diminué depuis.

L'accouchement a eu lieu à huit mois, dans les premiers jours d'octobre ; enfant vivant, débile, mort quinze jours après.

Depuis l'accouchement *qui n'a pas donné lieu à une hémorragie abondante*, la malade s'est affaiblie considérablement, a maigri avec rapidité, a présenté de l'anorexie et de la diarrhée.

C'est une femme de petite taille, très amaigrie, mais surtout d'une pâleur extrême, vraie pâleur de cadavre, aux décoloration absolue des muqueuses labiale et conjonctivale ; sur ce fond pâle tranche la pigmentation jaunâtre du masque de la grossesse.

Faiblesse extrême, voix petite et cassée, mouvements pénibles et exécutés avec lenteur ; pas de paralysie. Intelligence intacte.

La pointe du cœur bat dans le 5e espace ; souffle mésosystolique au foyer de l'artère pulmonaire ; souffle intense et râpeux dans les vaisseaux du cou. Pouls :108. Tension artérielle : 13. Pas d'œdème.

Rien aux poumons. Foie et rate normaux. Quelques petits ganglions inguinaux.

Urines : 1.500 gr. par 24 h. Densité : 1006. Urée : 13 gr. 64. Chlorure : 7,50 par 24 h. Point cryoscopique : 0,82. Traces d'albumine.

Examen du sang : (28 novembre). Globules rouges : 700.000. Leucocytes : 5000.

Poïkilocytose marquée, sauf pour les globules géants. Nombreux globules nains et globules géants plus nombreux encore. Sur une préparation dessinée à la chambre claire et mesurée par M. Vaquez selon la méthode de Malassez, on trouve sur cent éléments pris au hasard : un globule de 6,7 μ de diamètre. Deux globules de 7 μ. Quatre globules de 7,2. Six globules de 7,5. Au dessus de 7,5 μ, les globules deviennent de plus en plus nombreux; les plus nombreux sont ceux de 9 μ de diamètre qui sont au nombre de onze ; puis le chiffre des grands globules baisse assez rapidement mais on compte cependant neuf de 9,2 ; huit de 9,5 ; sept de 9,7 ; trois de 10 ; deux de 10,2 ; trois de 10,5 ; deux de 11 ; les plus grands mesurent 11,2, 11,5, 12,5, et 13 μ. de diadiamètre. Le chiffre moyen est de 9 μ.

A l'état normal, le chiffre moyen est de 7,5, et presque tous les globules sont compris entre 6 et 9 μ de diamètre. Ce qui caractérise donc l'anisocytose de l'anémie pernicieuse, c'est le grand nombre relatif de petits et surtout de grands éléments. Si l'on établit une courbe, on a une sorte de plateau au lieu d'un sommet aigu comme à l'état normal (ou dans la forme aplastique).

Polychromatophilie intense, surtout pour les macrocytes. Pas de granulations basophiles. Pas de fuchsinophilie.

Globules rouges nucléés peu nombreux (normoblastes, dont un certain nombre à grand protoplasma mais à petit noyau foncé) et sans polychromatophilie. Pas de mitoses, pas de figures d'expulsion, pas de noyaux libres.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires.....	46 5
Myélocytes neutrophiles.	1 5
Mononucléaires.....	10

Lymphocytes	39
Grands lymphocytes	1 5
Eosinophiles	1
Cellules de Turk	0 5

Globules rouges nucléés : 1 p. 200 leucocytes.

Un second examen du sang (30 novembre) montre que le chiffre globulaire a baissé considérablement en ces quelques jours : hématies : 520.000. Leucocytes : 4.000. Valeur globulaire augmentée : 1,2 (chromomètre de Hayem). Hématoblastes nombreux.

Même formule leucocytaire.

A partir du 30 novembre, aucune modification notable ; la diarrhée reparaît à partir du 7 décembre (la malade est soumise aux injections de cacodylate de soude). La quantité d'urine diminue progressivement, l'affaiblissement s'accentue encore mais les symptômes nerveux, recherchés à plusieurs reprises par M. Souques, ne se sont montrés à aucun moment.

Le 12 décembre, épistaxis légère. Le pouls est accéléré (120) sans élévation de la température. Pression artérielle : 12. Globules rouges : 550.000. Leucocytes : 3.500.

Mort le 16 décembre dans le collapsus.

Autopsie. — La moelle osseuse des côtes et du sternum est plutôt rosée que grisâtre. La rate pèse 140 gr. ; elle est petite et assez consistante.

Cœur petit (280 gr. avec quelques caillots). Myocarde pâle ; épaisseur maxima de la paroi ventriculaire gauche : 12 mm. Aorte petite. Foie pâle, de consistance normale (1.270 gr.). Reins décolorés sans lésions bien nettes à l'œil nu. L'utérus est bien revenu sur lui-même et normal. Rien aux poumons, à l'œsophage, à l'estomac, à l'intestin ni aux centres nerveux. Pas d'augmentation de volume des ganglions. Pas d'ecchymoses ni d'hémorragies viscérales.

Examen histologique. — Les frottis de la moelle sternale et costale montrent la présence d'un grand nombre de cellules. Le nombre des hématies par rapport aux cellules médullaires est cependant moins abaissé que dans la plupart de nos observations (15 pour 100 cellules nucléées au lieu de 5, 4 et 2 %). Les globules nucléés sont en prolifération d'intensité moyenne : les normoblastes forment la grande majorité mais il existe également un assez grand nombre de mégaloblastes, parfois polychromatophiles. Myélocytes surtout nombreux : formes de transition ; assez peu de polynucléaires. Lymphocytes en assez grand nombre (16 % des cellules blanches). Un certain nombre de gros myélocytes à protoplasma basophile.

Les frottis de rate et de ganglions montrent qu'il n'y a pas de transformation myéloïde de ces organes.

Le foie ne présente qu'un très léger degré de stéatose. Ni hémorragies, ni zones de nécrose, ni surchage pigmentaire, ni figures de macrophagie.

Le rein présente des lésions de néphrite interstitielle très caractérisée : le tissu conjonctif adulte s'infiltre entre tous les tubes dont l'épithélium est plus ou moins aplati, les noyaux plus ou moins en pycnose. Pas de grandes bandes conjonctives, mais une sclérose disséminée, totale, isolant tous les tubes (d'où sans doute l'absence d'aspect granuleux à l'œil nu). Lésions artérielles marquées. Glomérules respectés.

Résumé. — Au point de vue hématologique on note ici le peu d'intensité de la réaction myéloïde, et, au point de vue anatomique l'absence de pigment ferrique dans le foie. Ce sont là des caractères déjà notés dans un cas d'anémie pernicieuse avec néphrite chronique par MM. Labbé et Lortat Jacob (1).

(1) Société Anatomique. Juillet 1903.

Il existe en effet ici une néphrite interstitielle (latente cliniquement) évidemment ancienne et antérieure à l'affection que nous étudions. C'est une lésion d'une toute autre signification que celle de notre observation II.

Mais nous pensons, avec M. Ribierre, qu'on ne saurait interpréter le cas présent selon la théorie émise par ces auteurs (anémie par dilution du sang). Nous pensons que ce cas concerne bien une anémie pernicieuse d'origine *gravidique*, dont elle a tous les caractères cliniques, mais dont l'apparition a été favorisée par la néphrite scléreuse qui existait antérieurement; l'imperméabilité rénale amenant la rétention des substances hémolysantes encore inconnues qui sont vraisemblablement la cause de l'anémie gravidique. Il en est de même pour l'éclampsie ; toutes les éclamptiques ne présentent pas de lésions rénales, mais les femmes atteintes de néphrite sont incontestablement prédisposées à l'éclampsie.

Observation VI. — Anémie pernicieuse gravidique.— Réaction myéloïde. — Lésions hémolytiques de la rate et du foie (1).

F..., âgée de 30 ans, entre le 6 août 1904 dans le service de M. Bar et y accouche à son arrivée d'un enfant mort et macéré pesant 1.700 gr. Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires et personnels. Réglée à 14 ans, mariée à 18 ans, elle a eu, à l'âge de 19 ans, un enfant à terme, actuellement bien portant, et sans que l'accouchement ait rien présenté d'anormal. Depuis pas de grossesse ni de fausse-couche. En 1901, crise avec

(1) Nous tenons à remercier ici M. Bar qui a bien voulu nous permettre de reproduire cette observation et notre collègue Lequeux avec qui nous l'avons étudiée en collaboration.

perte de connaissance, survenue au milieu de la nuit sans prodromes, pour laquelle elle a été transportée à l'hôpital et saignée immédiatement.

La maladie actuelle remonte à plusieurs mois. La malade fait remonter son début à quatre mois environ : depuis cette époque elle se sent très faible, ne se tient plus sur ses jambes et mange à peine. Mais il est probable qu'elle est affaiblie depuis plus longtemps car ses règles étaient des plus irrégulières depuis une époque bien antérieure : aussi ne s'est-elle pas aperçue qu'elle était enceinte, et comme elle avait conservé assez d'embonpoint elle n'avait pas remarqué que son ventre grossissait. Ses règles s'étaient complètement supprimées sans qu'elle s'en soit préoccupée depuis janvier et elle était donc enceinte de huit mois quand elle est venue consulter à l'hôpital uniquement pour cette faiblesse générale. Admise en médecine, elle fut prise le lendemain matin de violentes douleurs : c'est alors qu'on la transporta à la Maternité.

L'enfant, mort et macéré, se présenta par le siège. Rien de particulier dans l'accouchement ni la délivrance ; le placenta pesait 200 gr. et présentait un aspect blanchâtre. *Pas d'hémorragies*, ni pendant le travail, ni au moment de la délivrance.

La pâleur de la malade est extrême ; la face bouffie et décolorée est jaunâtre et terreuse, la sclérotique est bleuâtre, les muqueuses complètement décolorées ; pas d'œdème des membres inférieurs.

Au cœur souffle rude au foyer de l'orifice pulmonaire, souffle plus doux à l'orifice tricuspidien et au-dessus de la pointe. Léger éréthisme cardiaque, pouls rapide (120) en dehors de toute élévation thermique, mais mou et dépressible. Souffle jugulaire très intense à fort renforcement systolique. Vertiges et bourdonnements d'oreilles très marqués, surtout à droite ; mou-

ches volantes surtout quand elle essaie de s'asseoir. L'asthénie est extrême.

Pas de troubles digestifs sauf une anorexie presque absolue. Rien aux poumons, rien dans les urines, pas de signes objectifs du côté du système nerveux. Foie normal, rate non augmentée de volume.

Globules rouges : 560.000, globules blancs : 3.200. Hémoglobine : moins de 5 % à l'appareil Malassez.

Pourcentage leucocytaire.

Polynucléaires	71,20
Myélocytes neutrophiles	3,03
Mononucléaires	9,09
Lymphocytes	12,12
Eosinophiles (poly)	4,04
Cellules de Turk	0,70

La poïkilocytose, l'anisocytose, la polychromatophilie sont assez marquées. Il y a surtout de nombreux globules géants qui sont souvent légèrement déformés (fait assez rare dans les grandes anémies). Les hématoblastes sont en grand nombre.

Les globules nucléés sont peu nombreux : 2,5 p. 100 leucocytes. Ce sont tous des mégaloblastes (nous avons trouvé seulement sur plusieurs lames, un normoblaste). Quelques-uns de ces mégaloblastes ont un noyau en caryolyse dont la chromatine se répand d'une façon plus ou moins diffuse dans le protoplasma, la membrane nucléaire ayant disparu. Vu un gigantoblaste, mais pas de métrocytes.

Les polynucléaires sont en grande partie petits et rétractés ; il existe de nombreuses formes de transition neutrophiles. Les lymphocytes sont surtout des globulins ; pas de lymphocytes à grand protoplasma.

Traitement : Cacodylate de soude, acide phosphorique, protoxalate de fer. Ce traitement provoque des

troubles digestifs assez marqués (vomissements et diarrhée). Le nombre des globules rouges monte à 680.000. On est obligé de suspendre le traitement au bout de dix jours à cause de la diarrhée.

La maladie continue sa marche progressive. Le 9 août les globules rouges sont au nombre de 680.000, les blancs de 6.800. La teneur en hémoglobine, la formule leucocytaire n'ont pas varié. Aucune modification notable du côté des globules rouges à noyau non plus que du côté des altérations morphologiques des hématies. Même chiffre globulaire et même formule hématologique le 26 août.

Dans les premiers jours de septembre, l'état s'aggrave : il se produit des vomissements répétés et une diarrhée abondante. La décoloration des muqueuses s'exagère. Le 10 septembre les globules rouges sont tombés à 490.000, les blancs à 4.000. Le pourcentage est à peine modifié. Les éosinophiles sont montés à 4 % et l'on trouve des formes de transition et des myélocytes éosinophiles. De plus on trouve des myélocytes neutrophiles géants à grand noyau pâle qui avaient manqué jusque là.

Mort le 13 septembre.

L'autopsie n'a pu être faite complètement : la rate, le foie et le rein seuls ont pu être examinés : les lésions de réparation ne peuvent donc être étudiées dans ce cas ; par contre l'étude du foie et de la rate est ici particulièrement intéressante au point de vue du mécanisme de l'hémolyse.

Rate. Macroscopiquement l'organe est légèrement augmenté de volume, dur et d'une couleur brun foncé.

L'architecture générale est conservée mais les grandes travées fibreuses, semblent écartées les unes des autres ; follicules bien nets, plutôt légèrement atrophiés.

Pulpe homogène, vide de sang très cellulaire. Pas de lésions artérielles.

La pulpe est atteinte d'une sclérose considérable formée de tissu conjonctif relativement jeune, renfermant pourtant un certain nombre de petits noyaux fusiformes, mais surtout une grande quantité de noyaux clairs, volumineux. Le tout est rempli d'une quantité énorme de pigment ferrique à l'état de granulations plus ou moins fines ou de petits blocs ne dépassant pas 2 μ de diamètre, et qui sont en général libres dans le tissu sclérosé.

Des cavités peu volumineuses sont creusées au sein de ce tissu, ce sont les restes des sinus considérablement amoindris par la sclérose de la pulpe, leur périphérie est bordée par des noyaux clairs analogues à ceux qui parsèment la pulpe mais qui ne forment pas un revêtement continu : on les retrouve aussi dans la cavité du sinus où ils sont en très grand nombre accompagnés de leucocytes et d'un très petit nombre de globules rouges. Dans les sinus, et à leur voisinage, les figures de macrophagie sont surtout évidentes ; les cellules à noyau clairs sont criblées de grains de pigment qui cachent parfois en partie leur noyau ; quelques-unes sont véritablement entourées d'une zone pigmentaire. On les retrouve également dans les gros vaisseaux d'excrétion (où l'on retrouve aussi du pigment à l'état libre).

On voit mal les phases initiales de l'erythrolyse : pas de macrophages contenant des débris nettement globulaires ou hémoglobiques : partout les débris de globules rouges sont à l'état de pigment ocre. D'autre part il n'y a pas de signes nets de leucolyse : les macrophages ne contiennent pas de débris nucléaires.

Ajoutons que les grandes travées contiennent une quantité notable de pigment.

Il existe peut-être dans la pulpe un très léger degré de transformation myéloïde : on y trouve quelques mononucléaires granuleux et quelques lgobules à noyau. Pas de polynucléaires.

Les *follicules* sont légèrement envahis (à leur périphérie seulement) par la sclérose pulpaire qui y pénètre sous forme de fibres conjonctives et de noyaux clairs. Ils contiennent eux aussi une très grande quantité de pigment ferrique (c'est le seul cas où nous en ayons vu aussi nettement dans les follicules) mais pas de figures nettes de macrophagie.

Pas de transformation myéloïde nette.

Foie. — La région centrale du lobule est atteinte d'une dégénérescence graisseuse intense et tranche nettement par sa teinte claire sur le reste du parenchyme (stéatose gravidique ?). Les vacuoles sont de volume variable, le noyau toujours bien conservé. Dans la région tout à fait centrale, les vacuoles sont à la fois plus volumineuses et plus nombreuses de sorte que la cellule est tuméfiée au point que l'espace capillaire a disparu. Vers la zone porte les vacuoles deviennent de plus en plus fines et de moins en moins nombreuses.

Mais *toutes* les cellules hépatiques, sauf celles qui sont absolument remplies de graisse, ont subi une infiltration de pigment ferrique énorme, plus considérable que dans tous nos autres cas ; — et d'ailleurs fort différente de l'infiltration pigmentaire du diabète bronzé. Ce pigment, brun ou ocre, est en très fines et très irrégulières granulations : il est surtout situé dans la partie centrale de la cellule, entourant parfois le noyau comme d'une couronne et se prolongeant en série linéaire selon l'axe de la travée hépatique. Pourtant dans quelques cellules, il forme des amas de granulations un peu plus grossés massés à la périphérie. Pas de gros blocs pigmentaires comme dans certains

foies paludéens. Les noyaux hépatiques sont en général peu altérés, le protoplasma est trouble et granuleux. Dans un certain nombre de cellules surchargées de graisse, on trouve encore des grains pigmentaires entre les vacuoles adipeuses.

Mais le point le plus intéressant est l'étude de la macrophagie pigmentaire qui, d'après l'étude des préparations semble se passer plus dans les capillaires que dans les cellules elles-mêmes.

Les capillaires hépatiques sont en effet absolument vides de globules rouges mais ils contiennent un très grand nombre de leucocytes, fait intéressant étant donnée la diminution générale des globules blancs dans le sang circulant et dans les vaisseaux des autres organes comme on peut le voir sur les coupes. Ces leucocytes sont presque tous des polynucléaires : quelques-uns ont un noyau en pycnose, rétracté, très coloré, qui les fait ressembler à des lymphocytes. D'autres leucocytes sont de grands mononucléaires à noyau clair (ou peut-être des macrophages venus de la rate comme ceux que nous avons trouvés desquamés et tombés dans les sinus). Les uns et les autres ont un protoplasma généralement peu étendu contenant quelques débris globulaires reconnaissables, mais peu ou pas de pigment.

Enfin on trouve dans quelques cellules hépatiques, — de préférence dans les cellules les plus surchargées de pigment, — des noyaux extrêmement volumineux et très colorés, assez différents des noyaux hépatiques des autres cellules, mais se rapprochant de certaines grandes cellules uninucléées qu'on trouve dans les capillaires. Ils se trouvent toujours à la périphérie de la cellule. Nous ne pouvons dire si ce sont des noyaux hépatiques hypertrophiés ou des macrophages ayant pénétré dans les cellules mêmes. Cette dernière interprétation serait assez séduisante car elle nous expli-

querait peut-être le mécanisme de l'hémolyse hépatique. Mais ce n'est là qu'une simple hypothèse.

Le fait dominant est donc l'abondance extrême du pigment dans les cellules coïncidant avec la grande abondance des macrophages leucocytaires dans les capillaires d'ailleurs à peu près vides, — ou vidés — de globules rouges.

Reins. — Lésions dégénératives légères probablement aiguës ou subaiguës. Epithélium abrasé, partie superficielle desquamée ; noyaux petits et bien colorés. Quelques grains de pigment dans les tubes mais pas dans les cellules. Aucune lésion interstitielle ni glomérulaire.

Cette observation est intéressante parce que nous y voyons le processus hémolytique en pleine activité, alors que, dans la plupart de nos cas il est, du moins au niveau de la rate, très atténué par suite de la sclérose qui a envahi la pulpe.

OBSERVATION VII. — **Anémie gravidique à forte réaction myéloïde. — Opothérapie médullaire. — Guérison rapide. — Etude du syndrome d'amélioration (1).**

B..., âgée de 34 ans, accouchée chez elle d'un enfant de huit mois, entre le 19 mai 1905 dans le service de M. Bar pour anémie et faiblesse datant de plusieurs mois mais aggravées depuis cet accouchement.

Rien dans ses antécédents héréditaires. Elle a eu à l'âge de 14 ans une scarlatine sans complications, paraît-il, mais au cours de laquelle elle ne semble pas avoir été tenue au régime lacté pendant longtemps. Réglée à 16 ans, normalement ; pas de chlorose.

Elle a eu huit grossesses en l'espace de quinze ans.

(1) Cette observation a été prise dans le service de M. Bar à qui nous adressons nos remerciements ainsi qu'à M. Brindeau et à notre collègue Kauffmann.

La première en 1890 (enfant mort de méningite), la seconde en 1892 (enfant vivant actuellement), la troisième en 1895 (enfant mort à 4 ans de méningite), les quatrième, cinquième et sixième en 1897, 1900, et 1901, (enfants vivants); la septième (1903), s'est terminée par une fausse-couche de 4 mois, sans hémorragie. Aucune de ces grossesses ne s'est accompagnée d'albuminurie ni d'anémie ; pas d'hémorragies pendant la délivrance. La dernière grossesse s'est terminée à huit mois par un accouchement normal : l'enfant de poids normal est actuellement bien portante.

Les six premiers mois de la grossesse n'ont pas été marqués par des troubles subjectifs notables : c'est au 7e mois que la malade est venue consulter parce que ses jambes étaient œdématiées. Mais dès le début de cette grossesse elle était déjà notablement pâle. Vers le 6e mois elle ressentit des troubles visuels ainsi qu'une faiblesse générale. A la consultation on remarqua sa pâleur très notable et bien que l'examen des urines eût été par deux fois négatif au point de vue de l'albumine, on la mit au régime lacté et déchloruré. Le 5 mai, l'œdème n'a pas diminué et on constate de l'albuminurie : elle refuse néanmoins d'entrer à l'hôpital, et le 14 mai, elle accouche chez elle d'une fille pesant 1.800 gr. Légère infection ; elle entre le 19 mai à l'hôpital avec une fièvre assez élevée (39°) et des lochiès fétides. Un curettage ramène des débris de caduque, la température tombe rapidement. L'albuminurie et l'œdème ont complètement disparu, mais la décoloration des téguments est extrême, et la faiblesse est toujours très forte bien que les symptômes infectieux et rénaux aient totalement disparu. La malade se plaint d'un point de côté du côté gauche ; on s'aperçoit que la rate est volumineuse et douloureuse. Elle dépasse de 7 centimètres le bord inférieur des fausses-côtes, et

sa matité est de 25 centimètres : elle est de plus extrêmement douloureuse à la palpation et à la percussion. Pas de ganglions.

On pense à une leucémie myéloïde, mais l'examen du sang montre surtout un état anémique prononcé : Les globules rouges sont au nombre 1.010.000,les leucocytes de 13.200. Aux jugulaires, souffle continue à renforcement systolique, bilatéral, extrêmement musical, à timbre aigu, presque piaulant. Au cœur souffle, anémique au foyer pulmonaire, de plus bruit de galop assez net. Le pouls bat à 84 en l'absence de fièvre ;il est petit et mou.

Le nombre des globules blancs est de 13.200, mais ce premier examen a été fait au moment d'une poussée fébrile éphémère sans doute en rapport avec un reste d'infection utérine.

Le pourcentage donne :

Polynucléaires. . . .	83,30
Myélocytes neutro. .	3,30
Mononucléaires . . .	12,02
Lymphocytes	0,39
Grands lymphocytes.	0.78
Eosinophiles (poly).	0,19

Globules rouges nucléés : 2,25 pour 100 leucocytes.

La poïkilocytose et la polychromatophilie sont très marquées. Globules nains et globules géants. Un tiers des globules nucléés sont des mégaloblastes à gros noyau vésiculeux. Quelques microblastes. Normoblastes en division directe et possédant deux noyaux bien séparés. Pas de globules nucléés en caryolyse, pas de globules expulsant leurs noyaux, pas de noyaux libres.

Diagnostic : anémie gravidique du type pernicieux dont l'apparition a peut-être été favorisée par une néphrite (?) et dont les symptômes se sont aggravés sans doute par un certain degré d'infection utérine. Splé-

nomégalie soit réactionnelle, soit infectieuse. Réaction myéloïde marquée, avec présence de globules nucléés en nombre notable ; c'est-à-dire pronostic relativement favorable quoique réservé.

L'opothérapie médullaire est commencée le 31 mai, à l'exclusion de toute autre médication. Ingestion quotidienne de 20 gr. d'extrait glycériné de moelle fœtale qui nous a été fournie par M. Carrion.

Le lendemain (1er juin) les globules rouges sont à 1.240.000, l'hémoglobine à 40 % (la valeur globulaire est donc augmentée) et les leucocytes sont tombés à 6.000. Il n'y a pas eu de poussée fébrile depuis le dernier examen, et ce chiffre est vraisemblablement celui qu'on doit adopter. Malgré cette diminution du nombre total des globules blancs, le pourcentage reste analogue et la polynucléose est même plus marquée : Polynucléaires : 87,02. Myélocytes : 2,39. Mononucléaires : 9,82. Lymphocytes : 0,19. Grands lymphoc. : 0,58. Les globules nucléés ont subi une augmentation apparente, mais en réalité leur nombre absolu a peu varié (6 pour 100 leucocytes). On trouve encore des normoblastes à double noyau, d'autres qui expulsent leur noyau : l'un d'eux même expulse un noyau trifolié (phénomène assez rare).

2 juin : l'état général est meilleur, la malade est moins faible et mange un peu plus. La rate a considérablement diminué ; elle dépasse à peine les fausses-côtes et sa matité est de 15 cent. environ ; elle n'est plus douloureuse à la pression (cette splénomégalie était donc vraisemblablement d'origine infectieuse). Les souffles n'ont pas changé.

3 juin : Gl. r. : 1.330.000. Gl. bl. : 4.800. Même formule leucocytaire. Mêmes lésions des globules rouges. Le nombre total des globules nucléés a peu varié, mais on y trouve des modifications morphologiques intéres-

santes : la plupart des normoblastes ont les mêmes caractères, mais nous en avons trouvé quelques-uns qui présentaient un noyau très nettement pyknotique. Parmi les mégaloblastes nous en avons trouvé un certain nombre dont le noyau était nettement en *caryolyse*, répandu dans tout le protoplasma à l'état de masses chromatiniennes pâlies, irrégulières et mal limitées donnant ainsi au mégaloblaste un caractère tout spécial. Nous avons de plus trouvé un gigantoblaste à noyau de mégaloblaste.

5 juin : Rouges : 1.230.000. Blancs : 3.600. La polynucléose persiste, la myélocytose s'accentue (apparition de quelques myélocytes éosinophiles). Globules nucléés : 5 pour 100 leucocytes (diminution légère). Mais leurs modifications morphologiques deviennent de plus en plus intéressantes.

Sur cent globules nucléés nous trouvons en effet : environ 15 mégaloblastes ordinaires ; 30 mégaloblastes à noyau plus ou moins rétracté, plus ou moins foncé, ressemblant plus ou moins au noyau du normoblaste : 12 normoblastes. Le reste est constitué par des globules qui expulsent leur noyau (on peut suivre sur les préparations tous les stades de cette expulsion), par des globules à double noyau, par des globules à noyau irrégulier, ou en pyknose, ou en train de se diviser. Quelques mégaloblastes très polychromatophiles. Enfin on trouve un grand nombre de « noyaux libres » ayant tous les caractères du noyau du normoblaste et dont l'origine ne saurait être douteuse étant données les figures d'expulsion si nombreuses sur ces lames. Toutes ces formes n'existaient pas les jours précédents.

7 juin : L'amélioration se dessine nettement : la malade veut se lever. Globules rouges : 1.470.000. Hémoglobine : 60 %. (La valeur globulaire est donc extrêmement élevée). Globules blancs : 6.000. Le nombre

des globules à noyau a diminué. On trouve maintenant un très petit nombre de mégaloblastes. On a surtout des normoblastes, des mégaloblastes à petit noyau, des formes irrégulières, des normoblastes en division, et toujours une très grande quantité de noyaux libres. Les hématies ont toujours les mêmes caractères : la poïkilocytose, l'anisocytose, la polychromatophilie persistent.

8 juin : Le nombre total des globules nucléés a diminué : on ne trouve plus que des normoblastes et des noyaux libres. Quelques normoblastes expulsant leur noyau, un normoblaste à noyau en caryolyse. Sur une lame nous avons trouvé seulement deux mégaloblastes, dont l'un est en caryolyse nucléaire très marquée.

D'autre part le nombre des myélocytes augmente (quelques mononucléaires éosinophiles), ainsi que le nombre des lymphocytes à grand protoplasma. Le pourcentage des polynucléaires diminue légèrement.

9 juin : Globules rouges : 1.750.000. Hémoglobine : 70 %. Leucocytes : 7.200. Nous trouvons seulement sur une lame entière quelques noyaux libres ; pas de mégaloblastes ni de normoblastes. Il y a augmentation des myélocytes et des lymphocytes à grand protoplasma (7 %). Ainsi le taux des polynucléaires diminue légèrement (75 %). La poïkilocytose, l'anisocytose, la polychromatophilie persistent toujours.

10 juin : On ne trouve plus de globules nucléés. Même formule leucocytaire. La poïkilocytose diminue. La malade va mieux et commence à se lever. Les souffles cardiaques ont presque complètement disparu. Le souffle des jugulaires persiste. La rate diminue.

11 juin : Globules rouges : 2.320.000. Leucocytes : 12.000. Les déformations globulaires diminuent, mais les globules nains et les globules géants sont toujours en grand nombre. Pas de globules nucléés. Même

formule leucocytaire (73 % de polyn.) avec persistance encore d'une assez notable myélémie (4 %).

22 juin : L'amélioration est considérable. La malade est debout toute la journée et a repris ses forces et son appétit. Les muqueuses ne sont plus décolorées. Les souffles cardiaques ont disparu ainsi que le bruit de galop. Rate normale.

Globules rouges : 3.100.000. Leucocytes : 8.000. Valeur globulaire toujours augmentée. Polynucléaires 70 %. Pas de myélocytes, pas de globules nucléés.

5 juillet : Gl. r. : 3.800.000. Leucocytes : 7.000. Même formule leucocytaire. La malade est cliniquement guérie.

Devons-nous considérer ce cas comme une « anémie pernicieuse » gravidique ? Il semble que oui bien que l'intensité de l'anémie n'ait pas été extrême (1.000.000) et que, même sans l'opothérapie médullaire, la malade eut, semble-t-il, probablement guéri. C'est bien en effet une anémie ayant débuté pendant la grossesse, en dehors de toute infection, en dehors de toute hémorragie. L'histoire clinique est calquée sur celle des autres malades. Seule l'intensité de l'anémie diffère un peu.

Nous avons insisté longuement sur les modifications journalières des globules à noyau, c'est-à-dire sur le syndrome hématologique d'amélioration au cours des anémies. Nous ne les considérons pas d'une manière certaine comme provoquées par l'opothérapie médullaire ; mais elle nous ont semblé des plus intéressantes au point de vue de la physiologie du globule rouge.

OBSERVATION VIII. — **Anémie cryptogénétique à forte réaction myéloïde.— Opothérapie médullaire. —Amélioration rapide. — Rechute mortelle cinq mois après (1). — Moelle rouge.**

Marie D.., âgée de 41 ans, entre le 22 décembre 1904

(1) Etudiée en collaboration avec notre maître M. Menetrier et notre collègue Louis Bloch. La première partie de l'obesr-

dans le service de M. Menetrier pour faiblesse générale, anémie et œdèmes. Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires ni personnels, pas de chlorose, pas de syphilis.

Depuis quelques mois elle a commencé à pâlir, ses règles se sont supprimées, ses forces ont décliné, elle s'est alitée, des œdèmes et une dyspnée notable ont apparu ; en même temps, troubles digestifs, vomissements, diarrhée.

Femme d'aspect chétif, amaigrie et surtout très pâle. Muqueuses décolorées ; œdème à peu près généralisé. Souffle systolique doux à la pointe. Pas d'hémorragies rétiniennes. Matité splénique : 6 cm. Pas de ganglions. Foie normal. Rien d'objectif du côté de l'estomac. Rien aux poumons ; pouls petit, mou, régulier. Tension artérielle : 16. Prostration extrême : fièvre assez élevée (38° à 39°) en l'absence de toute infection ; délire ; diarrhée, vomissements.

Globules rouges : 683.500. Globules blancs : 4.600.

L'analyse des matières vomies montre la présence d'acide chlorhydrique : HCl libre : 0,80. Chlorhydrie : 2,95.

Diagnostic : anémie cryptogénétique.

Traitement : opothérapie médullaire (50 gr. de moelle rouge de veau crue, hachée, dans du bouillon) ; viande crue ; pas de médicaments. Le traitement est commencé le 26 décembre. Peu de modifications dans les premiers jours, sauf diminution des œdèmes, des vomissements, de la fièvre.

6 janvier : R=1.400.000 ; B=8.400.

Puis l'amélioration devient évidente ; l'appétit reparaît, la diarrhée, les vomissements, les œdèmes, la fiè-

vation ayant paru in extenso dans les Bulletins de la Société Médicale des Hôpitaux (7 avril 1905) nous en donnons seulement ici un résumé.

vre ont disparu. Le 17 janvier on trouve : R=1.440.000 B=6.000.

Les jours suivants l'amélioration s'accentue, la malade se lève, mange et digère bien, elle a engraissé. Le souffle systolique persiste.

Le 31 janvier = 3.010.000.B=7.200.

Le 6 février : R=2.790.000. B : 8.100.

La malade se déclare guérie et sort sur sa demande.

Le 25 juin, elle rentre de nouveau dans le service, avec les mêmes symptômes moins accentués, sans vomissements, sans œdèmes ; on note à ce moment une teinte jaunâtre de la peau et des conjonctives.

Globules rouges : 1.130.070. Leucocytes : 10.000.

Les souffles vasculaires ont reparu, l'anorexie est de nouveau presque complète ; pas d'amaigrissement notable.

Malgré l'opothérapie médullaire, diminution rapide du chiffre globulaire, et mort en quinze jours avec 650.000.

L'autopsie confirme le diagnostic d'anémie pernicieuse. La moelle fémorale dyaphysaire est absolument rouge et active, comme dans nos autres observations. L'examen histologique complet sera publié ultérieurement.

Etude du sang. — A l'entrée de la malade à l'hôpital et avant tout traitement on compte 683.000 globules rouges par mmc. Poïkilocytose, anisocytose, polychromatophilie extrêmement marquées. Globules blancs : 4.800. Myélocytes géants, neutrophiles à gros noyau clair en nombre assez élevé. La formule est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles. . .	54,63 p.100
Myélocytes neutrophiles. . . .	5,28 —

Polynucléaires éosinophiles.	0,44	—
Myélocytes éosinophiles.	0,66	—
Mononucléaires.	17,07	—
Lymphocytes.	12,23	—
Grands lymphocytes.	9,25	—
Cellules de Turk	0,88	—

Globules rouges nucléés : 5 pour 100 leucocytes.

Ces globules nucléés sont tous des mégaloblastes.—De plus, un quart environ de ces mégaloblastes présentent un aspect anormal, comme on en voit rarement dans l'anémie pernicieuse, et comme on en rencontre seulement dans certains cas d'anémie splénique myéloïde du nourrisson. Les uns ont un protoplasma extrêmement polychromatophile, les autres ont un noyau en division directe et non caryocinétique, d'autres ont un noyau de teinte massive comme celui des normoblastes, mais beaucoup plus volumineux et parfois de forme irrégulière, comme un noyau de polynucléaire; d'autres sont allongés, d'autres enfin ont une taille énorme. Nous n'avons pas vu de figures rappelant les métrocytes.

Hématoblastes en très grand nombre. Coagulation normale ; le caillot se rétracte bien en deux heures.

Début du traitement opothérapique le 26 décembre.

Les premiers signes de l'amélioration de l'état du sang ont été les phénomènes suivants, qu'il convient de mettre en valeur, car ils ont été très précoces.

a) Disparition des mégaloblastes de forme anormale qui sont remplacés par des normoblastes ou des formes de transition entre les normoblastes et les mégaloblastes. Ainsi, dans le sang pris le 6 janvier, nous avons trouvé seulement un mégaloblaste à noyau trifolié, comme on en rencontre souvent dans l'anémie splénique de l'enfant : tous les autres avaient les caractères des mégaloblastes ordinaires de l'anémie pernicieuse.

Le nombre total des globules nucléés augmente de plus du double.

b) Parallèlement, augmentation considérable des myélocytes qui montent à 13 p. 100 et même à 17 p. 100 si nous y joignons les formes de transition neutrophiles, qui ont apparu aussi dans le sang. En même temps disparaissent les myélocytes géants signalés plus haut.

c) Légère augmentation du taux des éosinophiles.

d) Augmentation du nombre absolu des grands lymphocytes, que nous considérons comme d'origine médullaire.

e) Enfin, augmentation du nombre total des leucocytes, qui monte de 4.800 à 8.400 (leucocytose provoquée par l'opothérapie).

Du côté des globules rouges, augmentation des microcytes et surtout des macrocytes, et, finalement, augmentation du nombre total des hématies dont la charge hémoglobique est normale ou même supérieure à la normale, ce qui fait que la valeur hémoglobique du sang monte plus rapidement que le chiffre globulaire.

Cette première poussée médullaire est assez fidèlement représentée par l'examen du 6 janvier (onze jours après le début du traitement), qui donne les résultats suivants :

Globules rouges : 1.400.000.

Hémoglobine : 30 (Tallqvist) (c'est-à-dire valeur globulaire correspondant à 1.500.000).

Globules blancs : 8.400.

La poïkilocytose, la polychromatophilie persistent avec les mêmes caractères. L'anisocytose a augmenté.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	59 p.	100
F. de transition neutrophiles.	4	—
Myélocytes neutrophiles.....	13	—

Polynucléaires éosinophiles..	3	—
Myélocytes éosinophiles.....	1	—
Mononucléaires.....	4	—
Lymphocytes.....	5	—
Grands lymphocytes.....	10	—
Cellules de Turk.....	1	—

Globules rouges nucléés : 6 pour 100 leucocytes,

dont normoblastes...	2 1/2
mégaloblastes...	2 1/2
microblastes....	1

***

Après cette première période — période d'élaboration hâtive et imparfaite — prend place une seconde période pendant laquelle le tableau hématologique est différent et se manifeste par des réactions leucocytaires assez banales, cependant que disparaissent les grands signes morphologiques qu'on attribue d'ordinaire à l'anémie pernicieuse. A partir du moment où le chiffre des globules dépasse 2 millions, la poïkilocytose diminue, ainsi que la polychromatophilie : toutefois, l'anisocytose persiste encore ; et les globules nucléés disparaissent complètement du sang circulant.

Le nombre total des leucocytes continue de rester élevé, mais les polynucléaires, formes normales et adultes, augmentent dans le sang en même temps que les hématies, formés également adultes. Il faut noter cependant que la plupart de ces polynucléaires ont un noyau volumineux, peu chromatique, se rapprochant du noyau des formes de transition : cet aspect du noyau que nous avons souvent remarqué dans la leucémie myéloïde, trahit la formation un peu hâtive de ces polynucléaires.

D'ailleurs, il persiste encore dans le sang, après que

les globules nucléés en ont disparu, un certain nombre de formes leucocytaires jeunes : myélocytes (5 p. 100), grands lymphocytes (3 p. 100) et même quelques cellules de Turk.

Le nombre des globules rouges augmente encore plus rapidement, ainsi que leur charge hémoglobique. A un moment où le nombre des hématies était de plus de 3 millions, nous avons trouvé une valeur globulaire notablement supérieure à l'unité, ce qui prouve bien que l'augmentation de la valeur globulaire n'est point l'apanage exclusif des anémies extrêmes, mais est en rapport avec l'intensité de la rénovation sanguine.

La numération faite le 31 janvier représente assez bien ce second stade de la réparation du sang :

Globules rouges : 3.010.000.
Hémoglobine: 65 (val. globulaire supérieure à l'unité).
Globules blancs : 7.200.

Polynucléaires neutrophiles. .	75	p. 100
F. de transition — . .	3	—
Myélocytes — . .	5	—
Polynucléaires éosinophiles. .	1,4	—
Mononucléaires.	8	—
Lymphocytes.	0,9	—
Grands lymphocytes	3	—
Cellules de Turk	0,9	—

Pas d'hématies nucléées (sur 600 gl. blancs).

Dix jours après, le nombre des globules rouges n'a pas augmenté et a même baissé légèrement ; la formule leucocytaire persiste avec les mêmes caractères ; il y a encore dans le sang 6 p. 100 de myélocytes neutrophiles : toujours pas de globules nucléés. Mais, fait important, les globules rouges, bien qu'en nombre légèrement inférieur à celui trouvé précédemment, sont

cependant moins altérés au point de vue morphologique : on peut dire que la poïkilocytose a totalement disparu ; la polychromatophilie est à peine marquée ; on ne trouve plus de globules nains et on trouve très peu de globules géants : sur les préparations colorées, les hématies semblent presque normales.

On peut donc dire que, bien que le nombre des globules n'ait point augmenté, le travail de réparation s'est poursuivi pendant cette période où l'amélioration a été surtout morphologique.

Cette amélioration si nette peut être, croyons-nous, légitimement attribuée à l'opothérapie qui est venue *renforcer* et *régulariser* l'effort médullaire.

La rapidité extrême de cette augmentation globulaire qui nous fait penser qu'il s'agit là d'autre chose que d'une amélioration spontanée. En effet, dans les améliorations spontanées ou provoquées par la médication arsenicale, il faut généralement 3 ou 4 mois pour produire une telle élévation du chiffre globulaire (voir les observations de Billings). Pourtant notre collègue Emile Weil a vu une fois une amélioration presque aussi rapide due à la médication arsenicale.

Quoiqu'il en soit c'est parce que la réaction myéloïde était très intense que l'opothérapie a pu agir chez cette malade tandis qu'elle a été absolument impuissante dans nos observtions I et III où le nombre des globules nucléés était beaucoup plus faible.

Cette amélioration est-elle durable ? Nous avions fait des plus grandes réserves sur ce point dans notre communication à la Société médicale, et l'événement est venu nous donner raison puisque la malade est rentrée en juin dans le service de M. Ménétrier avec une rechute un peu moins grave en apparence (1.130.000), mais qu'elle a succombé en trois semaines aux progrès de l'anémie et que nous avons trouvé à l'autopsie une

moelle absolument rouge et en pleine réaction comme dans les autres observations.

OBSERVATION IX. — **Anémie cryptogénétique ; Réaction myéloïde intense mais anormale ; Opothérapie médullaire ; Amélioration (1).**

F..., ménagère, âgée de 63 ans est entrée, le 28 mars 1905, dans le service de M. Talamon. Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires ni personnels : pas de troubles dyspeptiques. Malade depuis un an ; faiblesse générale, pâleur, amaigrissement, perte de l'appétit, œdème des jambes, céphalée.

Elle est d'abord, en raison de l'âge, de l'anorexie, de l'amaigrissement, considérée comme atteinte de cancer de l'estomac avec forte anémie. (Un premier examen de sang fait peu après son entrée a donné le chiffre de 1.300.000 globules rouges). Mais il n'y a pas de vomissements, d'hématémèses, de melœna ; ni douleur, ni tumeur, ni dilatation gastrique, ni ganglions. M. Talamon porte le diagnostic d'anémie cryptogénétique et fait pratiquer un examen du suc gastrique : l'acide chlorhydrique y existe en quantité très suffisante.

Pourtant, les troubles digestifs sont assez marqués, la malade a maigri notablement depuis son entrée à l'hôpital, l'urée est très abaissée (5 gr. par 24 heures). Mais il n'y a pas d'anorexie élective pour la viande et si la malade préfère le lait, les légumes en purée et les œufs, c'est uniquement parce qu'elle n'a plus de dents et qu'il lui est impossible de mâcher ses aliments.

(1) Nous devons à l'obligeance de M. le Dr Talamon d'avoir pu suivre cette malade et l'étudier au point de vue clinique et hématologique.

Nous voyons la malade le 21 mai. Elle est très amaigrie mais surtout anémique. Pâleur extrême, un peu jaunâtre peut-être, mais non « jaune paille ». Muqueuses décolorées. Souffle jugulaire très fort, souffle rude à l'artère pulmonaire. Souffle oculaire. Vertiges et éblouissements quand elle se lève. Céphalée presque continue. A eu quelques épistaxis, surtout au début de la maladie, beaucoup moins depuis qu'elle est à l'hôpital. De même, l'œdème des jambes a disparu. La malade est complètement immobilisée au lit par la faiblesse. La rate n'est pas grosse.

Globules rouges : 720.000. Globules blancs : 2.400. Hematoblastes nombreux. Valeur globulaire élevée. Poïkilocytose très forte et polychromatophilie d'un grand nombre des hématies dans la numération en chambre humide, avec le liquide de Marcano coloré.

Poïkilocytose extrêmement marquée. Polychromatophilie nette : la plupart des globules rouges ne prennent nettemment ni l'orange ni l'éosine (cependant, les granulations oxyphiles sont énergiquement colorées). Avec le bleu polychrome, la polychromatophilie est extrêmement forte, surtout pour les macrocytes et les microcytes. Pas de basophilie en granulations.

La formule leucocytaire est tout à fait spéciale :

Polynucléaires neutroph.	27, 80
Myélocytes neutrophiles	14, 20
Mononucléaires	21, 01
Lymphocytes	23, 11
Grands lymphocytes	8, 22
Lymphocytes géants	20, 70
Eosinophiles poly. et transit.	1, 40
Myélocytes éosinophiles	0, 35
Cellules de Turk	0, 17

Globules rouges nucléés : 2 pour cent leucocytes.

Nous désignons ici sous le nom de « grands lymphocytes » des cellules tout à fait spéciales sur la signification desquelles nous nous sommes expliqués plus haut. Pour leur description, nous renvoyons au chapitre III Ces cellules sont nettement différentes des lymphocytes ordinaires. C'est chez cette malade que nous les avons vus avec le plus de netteté. Quant aux « lymphocytes géants » ce sont des cellules analogues, qui ont le même noyau et n'en diffèrent que par l'étendue considérable de leur protoplasma (qui n'est pas basophile). C'est peut-être là la cellule primordiale de la moelle. Ils sont en tous cas différents des grands mononucléaires qui existaient également dans ce sang. Notons qu'ici les mononucléaires granuleux étaient surtout à petit noyau foncé. Les lymphocytes sont surtout des globulins.

Les globules nucléés sont pour la plupart des normoblastes. Quelques mégaloblastes (2 sur 10) et quelques formes de transition. Peu ou pas de formes anormales.

On donne à la malade de la viande crue, hachée. Pas d'autre thérapeutique à ce moment.

Huit jours après, une nouvelle numération donne des résultats très analogues : globules rouges : 750.000. Leucocytes : 4.800. Même formule leucocytaire (29 % de polynucléaires). Même quantité de globules nucléés.

Nous nous trouvions donc en présence d'une anémie cryptogénétique à formule tout à fait spéciale avec faible réaction myéloïde parfaite (peu de globules nucléés, peu de polynucléaires) mais forte réaction myéloïde de formes jeunes (myélocytes, grands lymphocytes). Il était intéressant de voir ce que l'opothérapie médullaire donnerait en pareil cas. Le traitement est commencé le 5 juin (moelle fœtale pulpée fournie obligeamment par M. Carrion). Pas d'autre médication.

Le 8 juin les globules rouges ont notablement aug-

menté. Ils sont au nombre de 1.130.000. Leucocytes; 3.600. Hémoglobine 40 °/₀ (Valeur globulaire élevée).

La formule leucocytaire a très légèrement changé. Polynucléaires : 33,47. Myélocytes 16,78. Mononucléaires : 7,76. Lymphocytes : 28,81. Grands lymphocytes : 8,05. Lymphocytes géants : 1,69. Eosinophiles : 2,94. Mononucléaires éosinophiles : 0,42.

C'est-à-dire que la poussée médullaire adulte semble s'esquisser (éosinophiles, polynucléaires, myélocytes).

Du côté des globules nucléés il n'y a pas grande modification numérique ; en tous cas pas de poussée notable (2 pour 100 leucocytes environ). Mais nous rencontrons des noyaux libres et des normoblastes expulsant leur noyau, figures qui manquaient complètement jusqu'ici.

11 juin. — Exactement la même formule leucocytaire (33 °/₀ de polynucléaires). Moins de globules nucléés. Présence de noyaux libres. La malade dit qu'elle va mieux.

18 juin : Objectivement, il est incontestable que la malade va mieux; elle mange bien, peut se lever pour aller à la garde-robe, son facies est meilleur, ses muqueuses moins pâles. Elle se trouve beaucoup plus forte.

Globules rouges : 1.420.000. Leucocytes : 3.600 Valeur globulaire toujours élevée.

La formule leucocytaire se rapproche un peu plus de la normale : Polynucléaires : 49,61. Myéliocytes : 5,09. Mononucléaires : 16,60. Lymphocytes ; 18,46. Grands lymphocytes : 6,15. Lymphocytes géants : 0,38. Eosinophiles : 1,98. Myélocytes éosinophiles ; 0,38.

On trouve seulement deux normoblastes en comptant 400 leucocytes. La poïkilocytose, l'anisocytose, la polychromatophilie persistent, mais sont un peu moins marquées.

Il semble bien qu'ici l'amélioration soit due en grande partie à l'opothérapie puisque deux examens successifs avaient montré auparavant que le chiffre globulaire était stationnaire.

Ce cas est intéressant par sa formule leucocytaire tout à fait spéciale, qui est un type de réaction myéloïde presque embryonnaire ; comme on le voit malgré cette formule tout à fait anormale, l'amélioration est possible. Peut-être une réaction aberrante mais intense est-elle d'un meilleur pronostic qu'une réaction normale mais très faible.

OBSERVATION X. — **Anémie pernicieuse avec symptômes péritonéaux. — Faible réaction myéloïde. — Moelle en activité.**

F..., âgé de 44 ans, est amené le 6 mai 1905, dans le service de M. Talamon, avec le diagnostic d'appendicite grave avec péritonite probable. Le malade présente en effet une température élevée (40°), une douleur abdominale absolument généralisée, un peu de ballonnement du ventre, et des vomissements répétés. Pouls mou, petit et rapide. Facies très pâle. Il est d'ailleurs dans un état demi-comateux et il est impossible d'obtenir aucun renseignement précis sur le début de l'affection. Pas de signes de suppuration abdominale ; foie et rate normaux, rien aux poumons. Pas d'œdème, pas d'albuminurie. Les jours suivants la température reste élevée (au-dessus de 39°) mais les phénomènes péritonéaux s'amendent : la palpation de l'abdomen permet d'écarter le diagnostic d'appendicite ; la fièvre diminue

(1) Observation étudiée dans le service de M. le Dr Talamon avec notre collègue Beauvy qui nous a obligeamment communiqué les pièces et les lames de sang.

ensuite lentement et, huit jours après son entrée à l'hôpital, le malade reprend à peu près connaissance ; on est frappé surtout de la pâleur extrême de ses téguments et de ses muqueuses, de la faiblesse et de l'asthénie considérables qu'il présente, de l'absence de troubles digestifs anciens, les phénomènes abdominaux pour lesquels il a été amené à l'hôpital datant, paraît-il de quelques jours seulement. L'abdomen est souple, on ne trouve rien du côté de l'estomac, et le malade est, en somme, surtout un anémique.

La numération globulaire, faite le 19 mai par notre collègue Beauvy, donne les chiffres suivants : R. : 850.000. B. : 6.000.

La poïkilocytose est très marquée ainsi que la polychromatophilie. Nombreux globules nains et très nombreux globules géants. Hématoblastes en grand nombre.

Forme leucocytaire ;

Polynucléaires	58	69
F. de transit. neutrophiles.	6	21
Myélocytes neutrophiles	2	79
Mononucléaires	20	80
Lymphocytes	2	40
Grands lymphocytes	0	31
Eosinophiles	6	52
Cellules de Turk	1	24

Globules rouges nucléés : 2 pour 100 leucocytes.

Ces globules nucléés sont surtout des normoblastes, mais il y a quelques méyaloblastes. Pas de formes anormales ; pas de cargocinèses, pas de figures d'expulsion.

Bien que la fièvre ait complètement disparu ainsi que les symptômes abdominaux, le malade s'affaiblit peu à peu et meurt dans le coma le 20 mai.

Autopsie. — Amaigrissement peu considérable, pâleur extrême de tous les organes, conservation de la teinte rouge des muscles striés (sauf le cœur qui est plus pâle que normalement).

Pas de péritonite, pas d'appendicite. L'estomac et l'intestin ne présentent aucune lésion apparente. Le foie est gros, mou et pâle. La rate est très légèrement augmentée de volume, d'aspect normal. Les ganglions ne sont pas volumineux. Reins, poumons, pancréas, cœur normaux.

La moelle costale est rouge.

Examen histologique : *Moelle osseuse*. — Une coupe de côte, faite après décalcification montre que les aréoles sont entièrement remplies de tissu myéloïde actif avec disparition complète de la graisse (qui normalement persiste toujours en quantité notable même dans les os plats). Pas de sclérose, pas d'hémorragies. Augmentation des globules rouges nucléés (parmi lesquels sont des mégaloblastes et même des métrocytes) ; augmentation légère de la proportion des lymphocytes ; polynucléaires en assez grand nombre. Les cellules qui dominent sont néanmoins les gros myélocytes, — les éosinophiles sont particulièrement nombreux dans cette moelle, comme ils l'étaient dans le sang. Mégacaryocytes peu nombreux, semblant atrophiés. Pas de figures de macrophagie. Les frottis confirment ces résultats.

Rate. — Architecture générale conservée, grandes travées plutôt écartées, atrophie très nette des follicules qui sont envahis à leur périphérie par les éléments de la pulpe, et qui contiennent quelques macrophages.

Pulpe atteinte de sclérose fine à petites travées avec multiplication des noyaux clairs ainsi que des petits noyaux foncés (leucocytes ?). On reconnaît mal les res-

tes des sinus, mais il y a encore un nombre assez grand de globules rouges. Peu de macrophages, peu de pigment.

Les frottis montrent une très légère ébauche de transformation myéloïde (quelques globules nucléés, quelques myélocytes); peu de polynucléaires, et un nombre relativement élevé de globules rouges.

Foie: Très léger degré de cirrhose périportale tout à fait au début. Dégénérescence graisseuse légère (à grosses vésicules) de quelques cellules de la région centro-lobulaire. De plus, dans cette région, atrophie trabéculaire avec diminution de volume des cellules hépatiques et augmentation de cellules rondes (leucocytes ?) ; par endroits même, nécrose de la région tout à fait centrale du lobule; les cellules sont éosinophiles, leur noyau ne se colore plus, elles sont tuméfiées, arrivent au contact les unes des autres, de sorte que les capillaires ont disparu ; il est même difficile de retrouver les traces de la veine sus-hépatique.

Sauf ces cellules complètement nécrosées, toutes les cellules du foie sont remplies de pigment, même elles qui sont atrophiées et celles qui sont infiltrées de graisse. Mais ce sont surtout les cellules périportales qui en contienent une quantité telle que leur noyau est parfois complètement invisible. Le pigment est en gros grains, parfois en petits blocs.

Dans les capillaires on voit très peu de globules rouges, mais un grand nombre de cellules rondes à gros noyau assez foncé dont quelques-unes ont un protoplasma chargé de granulations ferriques. Peu de polynucléaires.

Myocarde : dégénérescence graisseuse en fines granulations (acide osmique).

Estomac : gastrite interstitielle d'une extrême inten-

sité avec infiltration de cellules rondes qui rompent même la muscularis mucosæ.

Rein : quelques lésions interstitielles peu marquées ; lésions cellulaires banales.

Observation XI. — Anémie pernicieuse gravidique. — moelle rouge (1).

S..., polisseuse, âgée de 25 ans, entre dans le service de M. Troisier le 12 juin 1884. Elle est dans un état d'anémie profonde, blanche comme un linge, et cet état anémique n'est pas nouveau : elle a déjà été soignée plusieurs fois pour des symptômes analogues et elle a toujours été faible depuis son enfance.

A l'âge de 15 ans, après l'établissement de ses règles, elle a été soignée pour anémie (médication-ferrugineuse). Plus tard, elle a eu 4 enfants, tous à terme ; mais à l'une de ces grossesses elle a présenté de l'œdème des jambes, et, à la suite d'une autre, elle est entrée à l'hôpital pour des symptômes anémiques analogues à ceux qu'elle présente aujourd'hui.

Le dernier accouchement date d'un mois seulement : Durant les quatre derniers mois elle a présenté un œdème considérable ; l'accouchement s'est bien passé sans hémorragie notable, l'enfant est venu au monde vivant mais a succombé au bout de quelques jours,

(1) Cette observation est inédite et nous a été communiquée par notre maître, M. Menetrier qui l'a étudiée complètement, comme la suivante, et qui, en 1884, avait déjà été frappé de ce fait que la moelle osseuse était le seul organe véritablement lésé dans l'anémie pernicieuse. Nous avons retrouvé sur ces coupes toutes les lésions que nous décrivons plus haut. Nous ne rapportons de ce cas que la partie qui a directement trait à notre sujet.

comme du reste tous les autres ; enfants après l'accouchement les œdèmes ont rapidement diminué.

Pâleur extrême, d'une blancheur de cire : aucun amaigrissement mais un peu d'œdème des membres inférieurs (sans albuminurie), souffle systolique à la base du cœur ; souffle anémique très intense dans les jugulaires ; pouls rapide (130) malgré une température normale. Palpitations marquées. Pas de troubles oculaires.

La matité splénique est un peu augmentée ; rien aux autres organes : pas de troubles digestifs sauf une anorexie complète.

Globules rouges : 632.500. Pas de leucocytose. Globules nains et globules géants en grande quantité.

L'anémie augmente de plus en plus ; fièvre irrégulière (jusqu'à 39° le soir) ; une diarrhée intense s'établit ; la malade présente des étourdissements quand elle s'assied sur son lit. Pas d'hémorragies ; elle meurt le 30 juin dans le coma.

Autopsie. — Le pannicule adipeux est conservé ; les muscles sont rouges, bien colorés.

Le fémur droit est scié du haut en bas par son milieu ; le tissu osseux paraît moins résistant que normalement surtout aux extrémités de l'os. La moelle est d'une couleur rouge lie-de-vin, absolument semblable à la pulpe splénique, aussi bien au centre de la diaphyse que dans le tissu spongieux des extrémités. Elle est pleine de suc, mais pas très ramollie. La moelle des côtes présente le même aspect

Rate grosse (245 gr.) de consistance ferme mais friable ; le parenchyme est rouge lie-de-vin. Les ganglions ne sont pas augmentés de volume.

Foie assez volumineux (1860 gr.), pâle, couleur chamois. Tube digestif sain. Reins pâles, volumineux (210 gr.). Rien aux autres organes.

Examen histologique : *Moelle fémorale* (coupes). — La graisse a complètement disparu ; pas d'hémorragies ; réticulum très fin, sans sclérose. Les globules rouges nucléés sont en très grand nombre surtout en certaines régions où ils sont réunis en amas. Ce sont des normoblastes et des mégaloblastes. Il existe un grand nombre de grosses cellules claires (myélocytes), des germes de transition et des polynucléaires. Les mégacaryocytes sont en quantité normale et montrent une notable activité phagocytaire. La moelle des grands canaux de Havers, examinée après décalcification, présente les mêmes lésions.

La *rate* est peu lésée, les globules rouges y sont en faible quantité. Follicules normaux. Dans la pulpe une grande quantité de cellules à gros noyau, entourées d'une mince couche de protoplasma irrégulier. D'autres sont remplies de granulations pigmentaires qui cachent presque leur noyau. Pas de sclérose de la pulpe. Réticulum normal.

Les *ganglions* inguinaux et mésentériques sont normaux.

Foie : dégénérescence graisseuse par îlots assez irréguliers, mais prédominant dans la région centro-lobulaire. Pas de nécrose. Pas de surcharge pigmentaire. Dans les capillaires on trouve de nombreux leucocytes polynucléaires et très peu de globules rouges.

Dégénérescence graisseuse du myocarde et des tuniques artérielles. Lésions dégénératives du grand sympathique. Lésions cellulaires du rein.

L'estomac, l'intestin, les plaques de Peyer, l'appendice, le pancréas, les capsules surrénales, les muscles striés ne présentent aucune lésion.

En résumé. Observation typique d'anémie pernicieuse gravidique ayant débuté dans les premiers mois de la grossesse, chez une femme qui avait déjà présenté à ses

grossesses antérieures, soit de l'anémie, soit ces œdèmes sans albuminurie qui sont si fréquemment liés aux états anémiques.

A noter ici l'absence de surcharge pigmentaire des cellules hépatiques comme dans notre observation V.

Observation XII. — Anémie pernicieuse chez un enfant de 13 ans. — Moelle rouge (1).

G... Eugène, âgé de 13 ans, entre le 24 août 1885 dans le service de M. Grancher (remplacé par M. Hutinel). Il est amené à l'hôpital dans un état de faiblesse et d'anémie extrêmes. Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires. Il a été élevé au biberon et n'a jamais été malade : ni rougeole, ni coqueluche. Mais depuis quelque temps ses parents étaient dans la plus profonde misère et pendant près d'un an il n'a guère eu d'autre nourriture que du pain et de l'eau. A ce régime il s'est affaibli peu à peu, a maigri (surtout depuis un mois), a pâli ; sa face a pris une teinte jaunâtre. Lassitude générale et douleurs vagues dans les membres inférieurs. Il y a quinze jours il a eu plusieurs vomissements alimentaires. La faiblesse s'est encore accentuée, et la veille de son entrée il a eu une syncope.

Enfant bien constitué, sans trace de rachitisme, à système musculaire bien développé pour son âge. Pâleur extrême, d'un blanc mat sur le corps, d'un blanc jaunâtre à la face (sans subictère conjonctival). Muqueuses complètement décolorées. Pas d'œdème des extrémités. La rate n'est pas grosse ; pas d'hypertrophie ganglionnaire en aucun point du corps.

(1) Due, comme la précédente, à notre maître M. Ménétrier.

Souffle systolique, doux à l'artère pulmonaire ; souffle dans les vaisseaux du cou.

Pas de douleurs localisées, mais endolorissement vague, surtout marqué aux membres inférieurs. Rien aux poumons. Foie normal. Ni diarrhée, ni constipation : l'appétit est conservé. Urines abondantes (1.500 gr.) ne contenant ni sucre, ni albumine. Pas de fièvre.

Traitement : pilules de Rabuteau, vin de quinquina, régime substantiel.

1er sept. : Etat stationnaire, même pâleur, même faiblesse, bien que l'enfant se nourrisse bien et prenne chaque jour, outre le régime ordinaire, deux litres de lait. Ni vomissements, ni diarrhée, ni hémorragies. La température monte à 39°8 sans qu'aucun signe morbide puisse l'expliquer ; et les jours suivants il y a une élévation vespérale à 39° sans que cette fièvre soit en rapport avec aucun autre phénomène. Le souffle cardiaque est plus fort, le pouls est faible, rapide et dépressible.

Examen du sang (8 septembre) : globules rouges : 900.000 globules blancs : 10.000. Mêmes résultats le 10 septembre.

L'enfant s'affaiblit de plus en plus ; il se plaint de douleurs spontanées : les mouvements provoqués dans les membres inférieurs sont douloureux, les masses musculaires sont sensibles à la pression. Douleurs abdominales diffuses. L'enfant ne prend plus que sa soupe et environ 2 litres de lait. Toujours pas de vomissements. La polyurie augmente (2 litres 1/2). Urée: 13 gr. par 24 heures. Acide phosphorique : 3 gr. 50.

14 sept. ; L'enfant souffre de partout et dans toutes les positions : il ne supporte plus aucun aliment, et vomit même le lait. Soif vive. Pouls faible, rapide.

15 sept. : Faiblesse extrême, douleurs abdominales,

vomissements constants à la moindre tentative d'alimentation.

Globules rouges : 620.000.

Déformations, globules nains et géants. Globules blancs dans le rapport de 1 pour 40. Hématoblastes nombreux, en amas.

L'enfant s'affaiblit de plus en plus, il présente de plus une dyspnée considérable sans signes d'auscultation ; il meurt dans le coma, en hypothermie le 17 septembre.

Autopsie.— Pâleur extrême de tous les organes sans émaciation aucune. Muscles striés d'un rouge vif.

Le fémur est scié de haut en bas ; la moelle est d'un rouge lie de vin, plus foncé que la teinte de la pulpe splénique aussi bien dans la diaphyse que dans les épiphyses. Le radius gauche, scié dans toute sa longueur contient également une moelle absolument rouge sauf dans sa partie inférieure. La moelle du tissu spongieux du calcanéum est également d'un rouge vif.

La rate paraît normale (115 gr.). Ganglions normaux. Pas de trace du thymus. Plaques de Peyer normales.

Le foie est d'un jaune brun, le cœur dégénéré (d'un jaune ocre). Pas de péritonite. Reins pâles et décolorés. Pas de lésions de l'estomac, de l'intestin, du pancréas, des poumons, des capsules surrénales, des centres nerveux.

Le sang du cœur donne les chiffres de 800.000 globules rouges et 10.000 blancs. La valeur globulaire est très nettement augmentée : 31 $\mu\mu$ gr. d'hémoglobine par globule au lieu de 25, richesse moyenne (procédé de Malassez).

Examen histologique : La moelle fémorale, examinée à l'état frais, renferme quelques cellules adipeuses et des gouttes de graisse peu abondantes. Elle contient

un nombre considérable de globules rouges à noyau. Les coupes montrent la rareté des cellules adipeuses, la grande abondance des globules rouges nucléés, normoblastes pour la plupart ; mais les mégaloblastes ne sont pas rares. Myélocytes très nombreux, pas de polynucléaires, peu de lymphocytes. Mégacaryocytes moins nombreux que dans le cas précédent, contenant peu de débris globulaires.

L'architecture générale de la rate semble normale ; mais l'étude cytologique n'a pu être faite. Les ganglions mésentériques et bronchiques sont normaux ainsi que les plaques de Peyer.

Dégénérescence graisseuse du foie et du myocarde. Lésions dégénératives du rein. Aucune lésion de l'estomac, de l'intestin, de l'appendice, des capsules surrénales, des muscles striés, des centres nerveux, du ganglion sympathique cervical supérieur.

— Cette observation de M. Ménétrier est intéressante non seulement à cause de la rareté de l'anémie pernicieuse dans l'enfance (Cf. Theodor : *Archiv. f. Kinderheilk.* Bd., XXVIII) mais aussi parce qu'elle montre bien à l'état de pureté les troubles digestifs et pseudo-péritoniques *secondaires* à l'anémie (cf. obs. X) ainsi que la fièvre dite de déglobulisation.

2° ABSENCE DE RÉACTION MYÉLOIDE (FORME APLASTIQUE).

Cette forme diffère du tout au tout de la précédente par ses caractères hématologiques et anatomiques ; nous verrons même qu'elle présente aussi une évolution clinique particulière. Car ce que nous voyons et pouvons apprécier, dans l'anémie pernicieuse, ce n'est pas le processus déglobulisant lui-même, encore inconnu : c'est la réaction de défense de l'organisme : et quand celle-ci manque d'une façon complète on conçoit que tout l'aspect hématologique de la maladie en soit changé.

Cette forme est extrêmement rare. Lorsque, à l'occasion de notre observation, nous fîmes avec M. Vaquez des recherches pour essayer de rencontrer des cas analogues, nous n'en pûmes trouver que deux publiés par Ehrlich et Engel ; peu après paraissait un troisième cas dû à M. Cade. Depuis notre travail (1) quelques observations ont été publiées à l'étranger et nous avons retrouvé plusieurs cas antérieurs (Schaumann, Muir, Bloch). Enfin notre maître, M. Menetrier a observé deux cas d'anémie pernicieuse avec moelle jaune, sur lesquels nous ne pouvons malheureusement pas nous appuyer car ils datent d'une époque où l'étude du sang se réduisait à la simple numération. Malgré le petit nombre d'observations complètes on peut néanmoins établir un type clinique et hématologique général de cette

(1) Vaquez et Aubertin. — L'anémie pernicieuse d'après les conceptions actuelles.— *Soc. méd. des Hôp.*, 18 mars 1904.

forme d'anémie ; nous nous baserons surtout sur notre cas personnel qui seul a été suivi un certain temps au point de vue clinique et où l'étude du sang a été faite comparativement aux autres cas d'anémie pernicieuse.

ÉTAT DU SANG

Les caractères hématologiques dans cette forme d'anémie sont presque tous des caractères négatifs : aussi leur étude sera-t-elle très courte : il nous suffira de prendre un à un les symptômes de l'anémie avec réaction et de montrer leur absence dans ces cas : nous aurons ainsi un tableau hématologique extrêmement simple et réduit au seul symptôme *anémie* à l'état de pureté absolue.

Nombre des globules rouges. — Disons tout de suite qu'il ne faut pas voir dans ce type clinique et hématologique un *stade terminal* d'anémies graves auparavant orthoplastiques et où l'activité médullaire aurait disparu par épuisement : nous avons vu d'ailleurs qu'à la période terminale des anémies à réaction myéloïde il y avait une baisse du chiffre des globules nucléés, mais que cette baisse était relative, que les autres signes morphologiques persistaient, que la moelle était encore rouge.

Ici au contraire le syndrome hématologique s'établit d'emblée, semble-t-il, et il peut se voir à l'état de pureté à une période encore peu avancée de la maladie, alors que le nombre des globules rouges

est relativement assez élevé. Chez notre malade les caractères du sang étaient exactement les mêmes au moment où le sang contenait 800.000 globules et à la période terminale où le chiffre était tombé à 300.000. Ce syndrome hématologique peut se voir avec des chiffres globulaires relativement élevés pour l'anémie pernicieuse : 1.150.000 (Evans) ; 1.500.000 (Blumer) ; 1.800.000 (Schaumann) ; 1.970.000 (Bloch) ; 2.115.000 (Engel). Ces chiffres suffisent pour montrer que cette forme est d'emblée une forme aplastique, et non un aboutissant terminal de l'autre forme, par fatigne de la moelle ou dégénérescence aiguë.

Absence de poïkilocytose. — L'absence de poïkilocytose est peut-être le phénomène le plus frappant dans cette forme d'anémie pernicieuse. Il est curieux en effet de ne trouver dans un sang de 300.000 globules par mmc. que des éléments parfaitement arrondis, alors qu'on est accoutumé à trouver des déformations assez considérables dans toutes les anémies un peu intenses. Dans notre cas il n'y avait pour ainsi dire aucune déformation globulaire, et nous ne nous sommes pas contenté pour établir ce fait d'un examen approximatif mais nous avons contrôlé la régularité des globules par des dessins faits à la chambre claire. Nous avons retrouvé l'indication plus ou moins précise de ce fait paradoxal dans la plupart des auteurs : Ehrlich, Cade, Schaumann, Evans notent cette absence de poïkilocytose sans y attacher, semble-t-il, aucune importance. Engel, Muir, Bloch, Blumer disent que les

globules sont à peine déformés ; en somme le fait semble avoir frappé tous les auteurs sans qu'ils aient tenté d'en donner une explication.

Nous avons vu que cette absence de poïkilocytose dans ces anémies est peut-être le meilleur argument en faveur de la théorie qui considère ces déformations comme des signes de régénération du sang.

Absence de polychromatophilie. — Ce signe négatif a lui aussi, une grande importance. Dans notre observation la polychromatophilie a toujours manqué complètement, nous parlons de la polychromatophilie qualitative, c'est-à-dire de la basophilie. Il existait bien quelques globules plus pâles que normalement et prenant l'éosine ou l'orange avec moins d'intensité, mais ce n'est pas là de la polychromatophilie véritable. Il n'existait pas non plus de fuchsinophilie Engel dit de même que les globules rouges ne présentent rien de pathologique dans leur coloration et qu'il n'y a pas de basophilie. Schaumann, Chauffard, Evans notent également la même particularité.

Diamètre globulaire. — On ne rencontre pas ici les différences considérables de diamètre globulaire que nous avons notées dans les formes avec réaction myéloïde. Il y a très peu de globules nains et de globules géants. Ehrlich dit que dans son cas les petits globules étaient plus nombreux que les grands. Engel note l'absence de microcytes et de macrocytes. Cade ne trouve pas de véritables mégalocytes, Muir, Schaumann, Bloch, Chauffard, Blumer, Evans notent également l'absence de petits et de grands globules.

Il en était de même dans le cas que nous avons observé : on trouvait peu de globules nains et peu de globules géants, de sorte que toutes les hématies se trouvaient comprises entre 6,5 μ et 10 μ, presque toutes étant comprises entre 7,7 μ et 8,7 μ. Sur cent globules on trouve : un globule de 6,5 μ. trois de 6,7 ; un de 7 ; cinq de 7,5 ; treize de 7,7 ; quatorze de 8 ; vingt-et-un de 8,2 ; vingt de 8,5 ; treize de 8,7 ; six de 9 ; trois de 9,2 ; un de 10 μ de diamètre.

On a donc une courbe à sommet aigu, comme à l'état normal, au lieu du plateau irrégulier qu'on trouve en faisant la courbe de l'anémie myéloïde. Néanmoins la moyenne est de 8,2 au lieu de 7,5 (moyenne normale) ; il y a donc augmentation légère du diamètre globulaire, beaucoup moins marquée que dans la forme myéloïde. Peut-être faut-il voir dans cette légère hyperglobulie un phénomène d'hypertrophie compensatrice comparable à celle que M. Vaquez a décrite dans la cyanose congénitale.

Valeur globulaire. — Dans l'anémie pernicieuse à réaction myéloïde l'augmentation de la valeur globulaire était la règle comme aussi l'augmentation du diamètre moyen. Dans l'anémie aplastique, le diamètre moyen est variable : la valeur globulaire est variable aussi.

Elle était un peu augmentée dans notre observation ainsi que dans celles de Schaumann, de Cade, de Evans. Elle était à peu près normale dans le cas d'Ehrlich. Enfin elle était nettement diminuée dans les cas d'Engel, de Bloch et de Blumer. Le fait ne

saurait nous étonner puisque dans ces trois cas l'anémie n'était pas d'une intensité extrême et le chiffre globulaire était au-dessus de 1 million. Nous avons vu que, en dehors des anémies très intenses, l'augmentation de la valeur globulaire était un signe de réparation sanguine dont nous avons noté la présence à des moments où le chiffre globulaire dépassait 2 millions : aussi fait-il souvent défaut dans la forme aplastique.

Absence de globules nucléés. — C'est peut-être là le fait le plus significatif de l'insuffisance médullaire ; et c'est un symptôme absolument constant dans la forme aplastique. Il ne s'agit pas d'une diminution comme à certaines périodes de l'anémie myéloïde, mais d'une absence absolue, puisque des observateurs tels qu'Erlich, Engel, examinant un grand nombre de préparations avec le plus grand soin, n'ont pu en découvrir aucun. Le fait est également noté avec précision par Cade, Muir, Schaumann, Bloch, Evans. Notre cas est plus probant encore puisque nous avons fait des examens de sang sec, pendant deux mois : d'abord tous les trois jours, puis tous les jours au moment où nous avons institué l'opothérapie médullaire, et de nouveau tous les jours à partir du moment où le chiffre globulaire est tombé au-dessous de 500.000.

Strauss, Neusser ont montré en effet que les globules nucléés pouvaient être absents à certaines périodes de l'anémie pernicieuse et qu'en se contentant d'un ou deux examens on pouvait ne pas en trouver dans des cas à réaction myéloïde pourtant

évidente. Cette absence de globules nucléés à une grande valeur, mais il faut qu'elle soit appuyée sur de nombreux examens négatifs.

Il va sans dire que si, en examinant pendant très longtemps un grand nombre de lames, on finit par trouver, comme Evans, deux globules nucléés pour 1.400 leucocytes (c'est-à-dire pour 1/2 millimètre cube de sang) on doit les considérer néanmoins comme pratiquement absents, surtout si les autres signes d'insuffisance médullaire existent, car il y a loin de là aux chiffres de 1 pour 100 leucocytes qu'on trouve généralement à la période terminale des formes myéloïdes.

DIMINUTION DES GLOBULES BLANCS.— Dans l'anémie avec réaction myéloïde la leucopénie est fréquente mais l'augmentation du nombre des leucocytes est loin d'être rare. Dans la forme aplastique, il y a *toujours* diminution absolue des globules blancs. Par moment ils peuvent être en nombre presque normal (cas personnel) mais c'est pour retomber bientôt au-dessous de 4.000. C'est en effet de 3.000 à 5.000 que se trouve le plus souvent le chiffre leucocytaire (voir nos observations). Mais ils peuvent tomber à 1. 500, 1.200 et même à 1.000 par mmc chiffre extrêmement bas et voisin des leucopénies extrêmes notées chez les leucémiques traités depuis longtemps par la radiothérapie (900 dans un cas de Beaujard.).

En tout cas même si la leucocytose existe (comme dans le cas de Cade, qui est peut-être sujet à discussion) ce n'est jamais une leucocytose du type médullaire.

Formule leucocytaire. — Les polynucléaires sont en effet toujours diminués de nombre et cela non pas par suite d'une augmentation des lymphocytes mais d'une façon absolue. On note les chiffres de de 30 °/₀ (cas personnel) de 25 °/₀ (Muir). Mais ils peuvent descendre à 14 °/₀ (Ehrlich), 10 °/₀ (Blumer), 7 °/₀ (Engel), 6 °/₀ (Evans) ; on a alors une formule rappelant celle de la leucémie aiguë, mais qui en diffère par l'absence de leucocytose, — et aussi parfois (mais non toujours), la morphologie du « lymphocyte » qu'on trouve dans le sang.

Les éosinophiles manquaient complètement dans tous les cas, et c'est là un signe auquel Ehrlich accorde une certaine importance pour diagnostiquer l'insuffisance de la moelle. Dans notre observation il n'y avait ni éosinophiles ni mastzellen.

Quant aux myélocytes, ils manquent d'une façon absolue dans toutes les observations, comme manquent les globules nucléés, leurs homologues de la série rouge. De même que pour ces derniers, il faut parcourir plusieurs préparations pour affirmer leur absence, mais celle-ci, quand elle est bien établie, à une grande importance diagnostique.

La lymphocytose est donc la caractéristique essentielle de cette formule leucocytaire : elle peut atteindre jusqu'à 90 °/₀ comme dans le cas de Engel. Elle est constante dans cette forme d'anémie pernicieuse alors qu'elle pouvait manquer dans les formes avec réaction médullaire.

Est-elle relative ou absolue ? En d'autres termes est-elle seulement apparente par suite de la diminution des polynucléaires ou correspond-elle à une

véritable surproduction de leucocytes non granuleux ? Etant donnée la leucopénie elle doit être considérée presque toujours comme apparente. Mais, exceptionnellement le chiffre leucocytaire peut s'élever au-dessus de 7.000, il faut bien admettre alors que la lymphocytose est réelle.

Et dans ces cas les leuphocytes viennent-ils du système lymphoïde ou de la moelle ? La rate, aussi bien que les ganglions, ne nous ont point semblé dans ces cas, en état de suractivité,et l'on peut penser que cette légère poussée de lymphocytes vient de la moelle, qui incapable de transformer ses mononucléaires en globules rouges, peut néanmoins en produire un certain nombre comme nous l'a prouvé l'examen anatomique : les rares cellules en effet qu'on pouvait trouver dans la moelle étaient des lymphocytes.

Quand la morphologie du lymphocyte n'a rien de particulier et qu'on ne trouve pas de signes nets de prolifération lymphocytique de la moelle, on ne peut qu'émettre cette hypothèse. Il n'en est pas de même quand le mononucléaire a un aspect particulier qui le rapproche de celui de la leucémie aiguë et quand on trouve une moelle nettement proliférée et ne contenant que cet élément. Nous verrons plus loin que de tels cas existent en clinique, et que ces cas ont une grosse importance au point de vue des réactions élémentaires de la moelle osseuse.

Quoiqu'il en soit, la lymphocytose est un caractère très important et constant de l'anémie pernicieuse à forme aplastique : apparente ou réelle, elle s'explique d'ailleurs aussi bien avec la théorie qui

fait venir le lymphocyte exclusivement des organes dits « lymphoïdes » qu'avec celle qui le fait venir également de la moelle osseuse.

Diminution des hématoblastes.—Ce symptôme existait avec la plus grande netteté dans notre observation ; les hématoblastes étaient si peu nombreux qu'il fallait renoncer à les numérer même avec le liquide iodé de M. Hayem, et qu'on n'en trouvait qu'un nombre extrêmement faible sur les lames sèches et non colorées, examinées à l'endroit où la goutte avait été déposée : les seules observations dans lesquelles ces éléments aient été recherchés sont celle de Muir : les plaquettes sont, dit l'auteur « pratiquement absentes » et celle de Blumer où ces éléments étaient « pour ainsi dire » absents. Il est infiniment probable que les résultats eussent été les mêmes dans les autres observations si on avait recherché les plaquettes. L'absence des hématoblastes, en effet nous semble faire partie d'un syndrome dont tous les éléments sont constants : au contraire nous avons noté leur présence dans la réparation normale du sang, comme l'avait montré M. Hayem, et dans l'anémie pernicieuse à réaction myéloïde.

Quelle que soit la signification exacte de ces éléments leur présence se rattache intimement au processus de l'hématopoïèse ; aussi leur absence dans les formes aplastiques est bien en rapport avec tous les autres phénomènes.

Absence de rétractilité du caillot. — Il en est de même de l'absence de rétractilité du caillot

que nous avons constatée avec la plus grande netteté dans notre observation aussi bien au moment où la déglobulisation n'était pas très forte qu'à la période terminale où elle était extrême. Le phénomène ne nous semble donc nullement lié à l'intensité de l'anémie, puisque dans des anémies myéloïdes à chiffre beaucoup plus bas, nous avons vu le caillot se rétracter normalement.

Cette irrétractilité du caillot est un phénomène très rare, et nous l'avons personnellement cherché en vain dans la variole hémorragique, dans l'hémophilie, dans les leucémies lymphocytique et myélogène. C'est donc un symptôme de grande valeur, d'autant plus que, d'après nos recherches, il manque toujours dans les anémies pernicieuses à réaction myéloïde. Il nous semble lié directement ou indirectement à l'anhématopoïèse, c'est-à-dire à l'insuffisance médullaire et il reste, comme l'avait indiqué M. Hayem, un symptôme d'une incontestable gravité.

Cette énumération presque fastidieuse de caractères négatifs montre combien le sang de cette forme d'anémie pernicieuse diffère de la forme à réaction myéloïde bien qu'on ne trouve entre elles que fort peu de différence si l'on s'en tient à la simple numération des globules rouges et blancs.

Cette forme a vraiment un type hématologique spécial, et l'on doit se demander si ce ne sont pas des formes aplastiques que M. Hayem avait observées et décrites sous le nom d'anémie par anhématopoïèse ; d' « anémie pernicieuse protopathique ».

Cet auteur note en effet, outre l'absence des hématoblastes et l'irrétractilité du caillot, signes auxquels

il attache une importance primordiale, la diminution du nombre des leucocytes, l'absence habituelle des globules rouges à noyau, et l'intensité de la poïkilocytose « parfois moindre que dans les anémies moins prononcées ». Il semble qu'on reconnaisse là quelques-uns des signes qui caractérisent cette forme si spéciale d'anémie, même la moelle inactive qui, pour M. Hayem, serait si fréquente la règle dans l'anémie pernicieuse (1).

Ce syndrome hématologique est si spécial qu'il doit logiquement être interprété comme décelant une absence complète de réaction du système hématopoïétique : c'est en effet ce que montre l'étude anatomique.

ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

Présence de lésions hémolytiques, absence de lésions régénératives, tels sont les deux traits caractéristiques de cette forme d'anémie.

Moelle osseuse. — La moelle des os longs prise au milieu de la diaphyse, à l'union de la diaphyse et de l'épiphyse, et même tout près de l'épiphyse est absolument jaune et pâle, de couleur soufrée et n'a même pas la teinte saumon qu'on trouve parfois

(1) Voir en particulier l'observation publiée dans les « Leçons sur les maladies du sang » et qui concerne un cas avec globules inégaux mais non très déformés, mononucléose, absence d'éosinophiles, absence de globules nucléés, diminution des hématoblastes, irrétractilité du caillot. Il semble bien là qu'il s'agisse d'une forme aplastique, mais l'examen des organes hématopoïétiques n'a pas été fait.

en certains points chez les sujets sains. Ces modifications sont d'ailleurs étendues à tous les os longs et se rencontrent avec les mêmes caractères dans l'humérus comme dans le fémur. Cet aspect jaunâtre est homogène et généralisé ; on peut multiplier comme nous l'avons fait, les sections sur une étendue de dix centimètres sans trouver un îlot tranchant sur le fond jaune. Enucléée et mise dans les liquides fixateurs, la moelle flotte comme un bouchon de liège car elle ne contient que de la graisse.

Les coupes d'une telle moelle montrent un tissu aréolaire rappelant absolument l'aspect du lipome ou mieux de la moelle de sureau (car les aréoles sont beaucoup plus larges que celles du lipome) : ce sont uniquement d'énormes vésicules adipeuses aux points nodaux desquelles on voit parfois quelques très rares cellules.

L'étude de ces éléments est difficile à faire d'après les frottis : on devra en effet les multiplier considérablement car généralement on ne trouve rien sur les lames que des vésicules adipeuses. On devra donc la compléter par celle de frottis de moelle épiphysaire ou des os plats dans lesquels, le plus souvent il persiste un petit nombre de cellules.

La majorité de ces cellules est constituée par des globules non nucléés — à l'inverse de la moelle active, d'où les hématies ont presque complètement disparu. Ces hématies appartiennent au sang circulant et non à la moelle elle-même. Elles ont d'ailleurs les mêmes caractères que celles du sang et sont presque normales.

Quant aux globules rouges nucléés ils sont ab-

sents : peut-être rencontre-t-on des éléments mononucléés dont le protoplasma semble légèrement violacé et qui se distinguent par là des lymphocytes et des basophiles qui les entourent : ce sont là des formes polychromatophiles intermédiaires entre le mononucléaire médullaire et le globule rouge nucléé : encore sont-elles extrêmement rares.

Il en est de même des myélocytes granuleux qui sont également absents. A plus forte raison, des polynucléaires.

Quels sont donc les éléments qu'on y trouve? Des lymphocytes seulement : c'est en somme la seule forme cellulaire que nous ayions trouvée dans notre observation malgré de patientes recherches, et Cade dit de même n'avoir trouvé dans la moelle diaphysaire que des globules rouges et quelques rares lymphocytes. Il faut d'ailleurs, pour avoir un pourcentage approximatif, multiplier considérablement les examens car il est fréquent d'avoir des lames sans aucun élément cellulaire.

La moelle des épiphyses et des os plats est également graisseuse ; dans notre observation, une coupe de côte, faite après décalcification, ne montra dans le tissu spongieux que des aréoles graisseuses ; Muir à fait la même constatation histologique. D'ailleurs des frottis ou même un examen à l'œil nu suffisent pour s'en rendre compte : la moelle costale est jaune, à peine saumonée et ne contient pas de cellules (Engel), ou ne contient que des cellules extrêmement rares (Cade) ; la moelle spongieuse était jaune également dans les cas de Schaumann, de Bloch et d'Evans. Blumer a pourtant noté dans

son cas où pourtant la moelle diaphysaire et épiphysaire était absolument jaune, une persistance de l'activité au niveau de la moelle vertébrale : mais la seule cellule qu'on y trouvait était un mononucléaire non granuleux à noyau grand central, pâle et peu coloré par les réactifs, à protoplasma peu étendu se colorant d'une façon plus intense que le noyau et parfois s'en distinguant difficilement ; il ne trouva presque pas de globules nucléés ni de myélocytes.

N'est-ce pas là la description frappante de la « forme initiale » des cellules médullaires ? En d'autres termes de celle que l'on rencontre dans le sang et dans la moelle au cours de la leucémie aiguë ? Ne nous trouvons-nous pas là en présence d'une « réaction élémentaire » de la moelle qui ne diffère que par son intensité de celle de la leucémie aiguë ? Nous le verrons en étudiant certaines formes atypiques d'anémie pernicieuse : le cas de Blumer forme la transition entre ces formes et la forme aplastique que nous avons étudiée.

Rate — La rate présente ici,semble-t-il, les mêmes lésions d'ordre hémolytique que nous avons décrites dans l'anémie avec réaction. Dans notre cas elle était atteinte d'une sclérose pulpaire atrophique intense (45 gr.) avec rapprochement des travées et diminution des follicules. Les sinus avaient disparu et le sang n'y circulait plus : pas de globules rouges ni sur les coupes ni sur les frottis ; pas de pigment. Il est à peine besoin d'ajouter que toute ébauche de transformation myéloïde faisait défaut.

Il semble donc qu'il ait eu dans ce cas un pro-

cessus hémolytique ancien et intense : aussi le foie présentait-il au niveau de toutes ses cellules une notable quantité de pigment, comme dans les cas que nous avons précédemment étudiés. Il en était de même dans les observations de Blumer (sclérose de la rate avec pulpe surchargée de pigment ; surcharge pigmentaire du foie) et de Evans (figures de macrophagie dans la pulpe, infiltration de pigment ferrique des cellules hépatiques, figures de macrophagie dans les glandes hémolymphatiques prévertébrales).

Les ganglions, les plaques de Peyer, les follicules de l'appendice, les amygdales sont normaux. Notons que dans notre cas le thymus persistait sans présenter d'ailleurs de modifications d'autre sorte.

EVOLUTION CLINIQUE

La forme myéloïde de l'anémie pernicieuse a, avons-nous dit, une évolution parfois fort longue, qui peut se chiffrer par années : la forme aplastique évolue toujours avec une grande rapidité, et la mort survient toujours trois à quatre mois après que les premiers symptômes ont apparu, quelquefois plus vite. La marche fut particulièrement rapide dans le cas de Engel où la malade succomba trois semaines après que le diagnostic eut été posé. Dans notre cas le malade tomba, en six semaines de 850.000 à 320.000 ; dans celui d'Evans, en dix jours il tombe de 1.150.000 à 770.000. Le cas le plus net à ce point de vue est celui de Schaumann où, en 2 mois et demi le malade tombe de 1.828.000

chiffre relativement très élevé, à 603.000, ce qui correspond à une évolution plus rapide encore que dans notre observation.

Un phénomène plus remarquable encore que la rapidité est la *régularité* presque mathématique de la décroissance globulaire qui est exactement proportionnelle au temps. Nous l'avons particulièrement bien notée chez notre malade chez qui nous avons fait de très fréquentes numérations, renouvelées de plus près au moment où nous instituâmes l'opothérapie médullaire. Notre malade perdait régulièrement le même nombre de globules chaque semaine, malgré l'arsenic et l'opothérapie.

Nous n'avons donc pas ici de ces phases d'amélioration et de régression signalées dans les formes myéloïdes ; pas de ces périodes stationnaires où le nombre des globules rouges n'augmente ni ne décroît, pas de ces guérisons réelles ou fausses qui semblent survenir à la suite des tentatives thérapeutiques, tous symptômes qui tiennent non pas à des variations d'intensité de la cause déglobulisante mais à la réaction défensive de l'organisme. Celle-ci n'existant pas ici, le pronostic est fatal, et cela à brève échéance : la mort n'est pas due à une complication surajoutée ou à une hémorragie : elle ne peut-être rapportée à autre chose qu'à la déglobulisation de jour en jour plus marquée : c'est bien cette anémie qui mérite les épithètes de « pernicieuse » et de « progressive ».

Le tableau clinique a d'ailleurs, lui aussi, quelque chose de particulier : c'est l'anémie absolument pure sans aucun symptôme surajouté, sans troubles gas-

tro-intestinaux (sauf tout à fait à la fin) comme aussi sans lésions histologiques du tube digestif, sans troubles nerveux comme aussi sans lésions de la moelle épinière, sans amaigrissement et presque sans dyspnée : Au point de vue clinique comme au point de vue hématologique, il n'y a qu'un seul symptôme, l'anémie.

CARACTÈRES ETIOLOGIQUES

Cette forme d'anémie pernicieuse peut survenir à la suite d'une cause peu importante, comme dans le cas d'Erlich où elle apparut après un avortement et dans celui d'Engel, où il y avait peut-être un empoisonnement. Ce seraient là si l'on veut des formes symptomatiques (l'on voit combien la distinction entre les deux formes est parfois subtile ce qui ne saurait surprendre car, pour nous, toutes les anémies sont en réalité symptomatiques). Mais dans les autres cas il a été absolument impossible de découvrir aucune cause.

Dans le premier cas on a affaire à des sujets en état probable de méiopragie médullaire et chez lesquels en raison même de cet état une cause assez peu importante provoque une maladie rapidement mortelle. Dans le second cas, on ne trouve même pas cette légère cause provocatrice. Au point de vue étiologique, nous n'avons trouvé que l'hérédité syphilitique probable chez notre malade : et il semble bien que sa lésion médullaire était congénitale à cause de l'extrême pâleur qu'il avait toujours

présentée dès les premiers mois de sa vie : il est intéressant de signaler qu'un de ses frères était né avec les mêmes symptômes de pâleur et de faiblesse et avait succombé âgé de quelques semaines seulement : on peu donc émettre l'hypothèse d'une lésion congénitale des organes hématopoïétiques ; il n'y avait d'ailleurs aucun signe d'aplasie artérielle.

PATHOGÉNIE

Cette faiblesse et cette pâleur congénitales jointes peut-être à la persistance du thymus assez anormale chez un sujet âgé de 19 ans et à ce fait que, malgré de nombreuses coupes bien orientées nous n'avons pu découvrir au niveau de la moelle fémorale aucune trace de l'artère centrale de cet organe (anomalie assez rare), nous avaient d'abord frappé, et nous nous étions demandé si on ne pouvait pas émettre ici l'idée d'une véritable anémie par anhématopoïèse d'une « anémie de formation » pour employer l'expression de M. Hayem. Ce serait une anémie par absence de formation des globules rouges, sans destruction globulaire, et dans laquelle la mort surviendrait quand les dernières hématies sont usées.

Cette hypothèse qui nous avait séduit au premier abord ne pouvait tenir contre l'examen des faits : la rate et surtout le foie nous ont montré en effet des signes indiscutables de destruction globulaire exagérée, que nous avons trouvés notés dans les autres observations. Jusqu'à plus ample informé nous devons donc considérer toutes les anémies cryptogé-

nétiques comme des anémies par destruction sanguine (1) ;celle-ci n'échappe pas à la loi générale. Mais l'absence de défense de l'organisme lui donne une physionomie particulière et une gravité toute spéciale. On ne doit pas dire : anémie *par anhématopoïèse*, mais : anémie *avec anhématopoïèse*.

Est-ce à dire qu'il n'y ait aucune tentative faite par la moelle osseuse pour former les hématies? Cela serait exagéré car la moelle contient, en quantité très minime il est vrai, un élément qui joue un certain rôle dans la formation du sang, le lymphocyte.Mais elle est à ce point impuissante qu'elle est à peine capable de former cet élément, et qu'il lui est absolument impossible de transformer son protoplasma en protoplasme hémoglobique ou granuleux. Et, c'est là justement la véritable « insuffisance médullaire » puisque c'est la perte de la fonction propre de cet organe, de celle qui la différencie des autres organes hématopoïétiques, producteurs des seuls lymphocytes.

(1) Nous n'admettons pas en effet l'anémie « par dilution sanguine », car hydrémie n'est pas anémie. Quant à l'anémie par défaut de formation nous n'en connaissons pas encore d'observation probante.

OBSERVATIONS

Observation XIII. — Anémie pernicieuse sans réaction myéloïde. — Moelle jaune.

S... Léon, comptable, âgé de 19 ans, vient le 29 mai à la consultation de M. Vaquez se plaignant de faiblesse et de palpitations. M. Vaquez, frappé tout d'abord par la pâleur de ses téguments et ayant constaté l'absence de tuméfaction splénique et ganglionnaire, fait faire immédiatement un examen de sang qui donne le résultat suivant : 850.000 globules rouges et 6.000 leucocytes ; on pose donc immédiatement le diagnostic d'anémie grave, pernicieuse ou symptomatique.

Antécédents héréditaires. — Le père était alcoolique et syphilitique mort d'hémorragie cérébrale d'après la mère du malade, de tuberculose d'après le Dr Thuvien qui envoie le malade. Il est difficile de savoir si la mère a été contaminée ; pourtant elle a eu une fausse couche et un enfant mort à 1 mois avec des symptômes non douteux de débilité congénitale. Un grand'père mort bacillaire. Rien de particulier dans les autres antécédents.

La mère, bien portante actuellement, a eu d'abord au début de son mariage une fausse-couche de 3 mois. Puis :

1° Une fille actuellement bien portante ou à peu près présentant cependant quelques œdèmes mal expliqués mais sans symptômes d'anémie apparente (nous l'a-

vons examinée mais n'avons pu faire l'examen de son sang). Elle est mariée et n'a pas d'enfants.

2° Une seconde fille, mariée également depuis peu et présentant un peu de faiblesse générale sans signes bien nets de tuberculose pulmonaire, mais sans aucun symptôme d'anémie. L'examen du sang a révélé un nombre normal de globules rouges et blancs.

3° Un enfant né à terme mais venu au monde très pâle et très faible. Il est resté pâle malgré une alimentation abondante et bien surveillée au lait de vache. Il s'est affaibli peu à peu et est mort à l'âge de 1 mois après avoir présenté un peu de diarrhée. Etait-il hérédo-syphilitique ? Il est difficile de l'affirmer bien qu'il ait présenté quelques éruptions trop peu caractéristiques. En tout cas d'après la mère il a toujours été remarquablement pâle comme notre malade.

4° Notre malade.

5° Un jeune frère âgé de 15 ans, bien portant toujours et dont le sang examiné à deux reprises, a été trouvé normal.

Antécédents personnels. — L'enfant *a toujours été pale*, nettement différent de ses frères et sœurs, sauf de celui qui l'a précédé immédiatement et qui n'a pas vécu. Il est né à terme et normalement, mais sa pâleur a dès les premiers jours attiré l'attention de ses parents qui le trouvaient tout à fait semblable à son frère et considéraient « qu'il ne vivrait pas » ; pourtant il grandit peu à peu et grossit assez peu durant les premiers mois ou il fut nourri exclusivement au sein, beaucoup plus ensuite, quand il fut mis à l'allaitement mixte. Il a marché à un an et était très intelligent et très vif. Rien de bien particulier dans son enfance au point de vue anémie. Ni essoufflement, ni palpitations, ni hémophilie nette. A 3 ans bronchite. Plus tard ophtalmie, rougeole, varicelle. A 10 ans appendicite ayant duré une

dizaine de jours, soignée médicalement et guérie sans laisser de traces. A 15 ans congestion pulmonaire gauche. Pas de syphilis ni de blennorragie.

Il est absolument impossible de préciser le début des symptômes anémiques. L'enfant a toujours été pâle, et au moment de la puberté les phénomènes ont semblé s'accentuer légèrement sans que l'on puisse les faire exactement dater de cette époque. Pourtant, c'est depuis ce moment qu'il s'essouffle facilement, qu'il se fatigue plus vite, qu'il a des palpitations, qu'il saigne beaucoup quand il se coupe, qu'il a des ecchymoses assez étendues au moindre traumatisme. On croit que « c'est la faiblesse » qui est la cause de ces symptômes et l'enfant essaye de réagir en faisant du sport (canot, marche, ballon). Mais tous ces exercices le fatiguent énormément, ainsi que la natation que néanmoins il s'obstine à pratiquer souvent. Quand il a veillé un peu tard la nuit, même sans aucune fatigue physique, il est le lendemain matin d'une « pâleur cadavérique » et très faible. Son métier de comptable, modérément dur, le fatigue énormément. Pas de troubles digestifs, pas d'amaigrissement.

Vers le mois de juin 1902 les palpitations deviennent de plus en plus fortes, bien que l'état général soit satisfaisant. Dans le courant de l'hiver 1902-1903 le malade traverse une période de surmenage et son état général s'en ressent immédiatement : il ne cesse pas pour cela son travail, mais consulte un médecin qui parle de maladie de cœur. Puis la pâleur augmente, les palpitations deviennent très intenses et gênantes, l'affaiblissement est très marqué et hors de proportion avec les causes qui le provoquent ; il a souvent des épistaxis assez abondantes et durant plus de 2 jours de suite. Parfois un peu de toux sans expectoration. Au début d'avril il est atteint d'une grippe légèrement

fébrile, mais il continue néanmoins d'aller à son bureau. Pourtant un mois plus tard il est obligé de s'arrêter, et par moments de garder le lit. On consulte alors le Dr Thuvien qui fait le diagnostic d'anémie intense et adresse le malade à M. Vaquez.

Etat à l'entrée. — Jeune homme de haute taille, bien constitué, bien musclé sans aucun signe d'amaigrissement.

Téguments décolorés, peau un peu sèche.

Muqueuse buccale, langue et conjonctives très pâles.

On trouve sur le thorax, l'abdomen et les membres, quelques petites taches purpuriques. Sur les membres inférieurs de grandes ecchymoses apparaissent consécutives à un traumatisme (chutes récentes).

Pas de ganglions.

Rate normale (difficile à percuter).

Pas de douleurs osseuses, même à l'union du sternum et du manubrium.

Le foie déborde de 2 travers de doigts les fausses côtes.

Au cœur, léger éréthisme et choc de la pointe un peu fort ; battements précipités 100-104 ; souffle systolique à la région préventriculaire gauche, très variable suivant la position du malade et modifié également par les mouvements de respiration. Rien à l'artère pulmonaire ; 2e bruit aortique claqué.

Aux jugulaires il existe *des deux côtés* un bruit de diable très intense à renforcement systolique (plus fort à droite). Le frémissement vibratoire est sensible à la main.

Tension artérielle : 17 (Potain).

Poumon. La respiration est peut-être un peu rude à droite et en arrière.

Les urines ne sont pas albumineuses mais contiennent de l'urobiline et de l'indican en grande quantité.

Tube digestif appétit un peu diminué, mais digestion normale. Léger clapotage stomacal. Pas de melœna. Température normale.

Système nerveux : Réflexes rotulien, achilléen normaux, réflexes oculaires normaux aussi. Pas de troubles sensitifs, trophiques, ni sphinctériens ; intelligence normale. Il existe quelques troubles visuels consistants surtout en nuages passant devant les yeux quand le malade est debout et fatigué.

L'examen du sang montrant tout d'abord une anémie intense sans leucémie—bien que comme nous le verrons, la formule soit loin d'être normale — et sans cause apparente, on cherche tout d'abord du côté de l'anémie botriocéphalique ou même de l'ankylostome bien qu'il n'y ait jamais eu de melœna. M. Guiart a bien voulu pratiquer lui-même un examen microscopique des selles avant et après un traitement vermifuge (3 grammes de Thymol pendant 3 jours) l'un et l'autre examen ont donné un résultat négatif.

On porte le diagnostic d'anémie pernicieuse idiopathique ou plutôt cryptogénétique.

Examen du sang. — Le sang est manifestement très pâle et très fluide. A partir du moment où le nombre des globules rouges descendit au-dessous de 600.000 il était presque impossible de l'étaler avec une lame rodée; il fallait au contraire prendre une lame ordinaire, encore l'étalement ainsi fait était-il très clairsemé.

Les globules rouges, au nombre de 850.000 le jour de l'entrée diminuèrent de quantité de façon tout à fait régulière jusqu'à 300.000 (le jour de la mort) sans modifications nettes au moment de l'administration de la moelle osseuse (la numération était faite tous les trois jours avec l'appareil de Malassez, établie le plus souvent d'après une moyenne de trois pipettes). Les globules blancs ont subi de petites variations oscillant de

4.900 à 6.000 sous des influences d'ailleurs mal connues. Mais il n'y a pas eu, comme pour les hématies, de décroissance manifeste, non plus que d'augmentation numérique.

L'hémoglobine recherchée à plusieurs reprises avec l'appareil Malassez a donné constamment une valeur globulaire légèrement élevée (28 au lieu de 25).

Nous avons essayé de numérer les hématoblastes avec l'appareil spécial de M. Hayem, mais leur nombre était tellement diminué que nous ne pûmes en rencontrer dans la cellule. Bien plus, pratiquant avec l'acide de M. Ghika la recherche de ces éléments sur une lame sèche non colorée à l'endroit où la goutte avait été déposée, nous ne pûmes en rencontrer que 2 ou 3, d'ailleurs douteux. Dans ces conditions toute numération était impossible.

La coagulation était complète en une demi-heure environ ; mais l'absence de *rétraction du caillot* était extrêmement nette : même au bout de 48 heures le caillot n'avait laissé transuder aucune goutte de sérum. Ce phénomène a été constaté à 2 reprises : à un moment où le nombre des globules était de 600.000 et à un moment ou il était de 420.000.

La résistance globulaire mesurée par la méthode de Vaquez et Ribierre a montré une résistance légèrement augmentée.

De plus l'urine a été trouvée légèrement hémolytique pour le sang d'un individu normal, à degré cryoscopique égal. Nous n'avons pas cru devoir rechercher les propriétés hémolytiques du sérum, l'anémie étant extrême. D'ailleurs l'absence de rétractilité du caillot nous aurait probablement empêché de recueillir du sérum.

Globules rouges. — Le point qui nous a frappé du côté des globules rouges, c'est l'absence de déformations

globulaires dans le sang de ce malade. Alors que, dans le sang chlorotique dont le nombre des globules est à 3.000.000 par exemple, les déformations sont considérables ; chez notre malade il n'y avait aucune déformation à aucun moment, même quand le taux globulaire était descendu à 300.000. Ni globules en raquette ni globules allongés.

De même les globules nains les globules géants étaient très peu nombreux. A l'examen direct sur lame sèche on a peine à trouver des globules volumineux et de petits globules. Si l'on pratique la mensuration suivant le procédé de Malassez on constate que les globules au-dessus de 9 μ sont extrêmement rares et que l'on ne peut en trouver au-dessus de 10 μ. De même les globules inférieurs à 7 μ sont très rares également. Néanmoins l'augmentation du diamètre des globules est assez nette puisque la moyenne est de 8 μ, 2. La courbe ainsi construite est à sommet très aigu et ne diffère que peu de la courbe normale des dimensions globulaires.

Un autre point intéressant est l'absence de polychromatophilie. Peut-être les globules les plus volumineux sont-ils moins fortement colorés par l'éosine que les globules normaux ? Mais en aucun point ils ne prennent, en masse ou en partie, une coloration métachromatique avec le bleu de Unna, non plus qu'avec l'hématéïne. Au triacide ils ne sont pas fuchsinophiles.

Enfin un dernier point sur lequel nous insisterons plus bas est l'absence complète de globules rouges à noyau.

Leucocytes. — Durant tout le cours de la maladie le sang a présenté une mononucléose très marquée, portant exclusivement sur les lymphocytes et les mononucléaires non granuleux ; de sorte que sans l'absence d'augmentation numérique des lymphocytes, l'absence

de ganglions, le peu d'intensité des hémorragies, l'absence de fièvre, on eut pu penser à la leucémie aiguë.

La formule hématologique a d'ailleurs peu changé pendant les deux mois pendant lesquels nous avons journellement pu observer le malade. Pourtant la lymphocytose a légèrement augmenté. Il est inutile de reproduire tous les examens leucocytaires — deux d'entre eux suffiront à donner une idée du sang de notre malade.

11 juin — R...	750.000
B..	5.600
Polynucléaires neutrophiles.....	22,05
Mononucléaires non granuleux....	32,05
Lymphocytes.....	45,00
Polynucléaires éosinophiles.....	0
Mononucléaires neutrophiles.....	0
Mononucléaires éosinophiles.....	0
Mastzellen (polynucl. ou mononucl.).	0

La veille de la mort (27 juillet) la formule leucocytaire était :

R. . .	320.000
B. . .	6.000
Polynucléaires neutrophiles. . . .	20,00
Mononucléaires non granuleux. . .	38,05
Lymphocytes.	42,05
Polynucléaires éosinophlies. . . .	0
Mononucléaires neutrophiles . . .	0
— éosinophiles . . .	0
Mastzellen.	0

Entre ces périodes extrêmes la formule leucocytaire n'a subi que de faibles oscillations.

Il existait d'ailleurs tous les intermédiaires entre les

lymphocyte et le mononucléaire non granuleux. Un certain nombre de ceux-ci atteignait jusqu'à 12μ ou 14μ ; toutefois la majorité était de dimension moyenne. C'est surtout sur l'intensité de la coloration du noyau et sur le volume du protoplasma que nous nous sommes basés pour les distinguer l'un de l'autre. Pas de cellules de Turk.

Le fait intéressant était donc l'*absence de myélocytes* dans ce sang si fortement anémique, et cette absence de réaction myéloïde coïncidant avec une diminution *non pas relative, mais réelle* des polynucléaires. Les polynucléaires neutrophiles étaient diminués de nombre, les éosinophiles et les basophiles absents. Nous n'avons jamais trouvé de myélocytes par le triacide, ni l'éosine-orange bleu. Enfin, parallèlement, nous n'avons pas trouvé de globules rouges à noyau malgré un examen presque journalier pratiqué pendant 6 semaines (sauf dans le sang du 11 juillet une cellule douteuse à protoplasme très polychromatophile, sur le sang de 8 lames).

Etant donnée cette absence complète de réaction myéloïde nous fûmes amenés à penser que les organes hématopoïétiques étaient incapables de former des globuules rouges nouveaux, et nous portâmes, avec quelque réserve cependant, le diagnostic de : *Anémie pernicieuse essentielle avec moelle aplastique*, c'est-à-dire avec insuffisance médullaire. Du même coup nous portions un pronostic fatal à brève échéance, à moins que l'opothérapie ne puisse agir sur les organes hématopoïétiques.

La recherche de la valeur fonctionelle des organes hématopoïétiques fut complétée par l'épreuve du vésicatoire de MM. Roger et Josué ; mais ce procédé ne nous donna contrairement à ce que nous avions pensé à priori, qu'une formule leucocytaire sensiblement

normale, essentiellement polynucléaire et donna environ 50 % de neutrophiles pour 40 % d'éosinophiles, c'est-à-dire sans lymphocytose nette.

Traitement. — Liqueur de Boudin, 2 gr. par jour pendant 10 jours avec interruption de 5 jours, puis (à partir du mois de juillet) 15 piqûres quotidiennes de cacodylate de soude.

A partir du 25 juin : Moelle osseuse de veau fraîche rouge et riche en cellules (contrôlée par l'examen histologique) ; cette moelle était préparée quotidiennement par M. Lextrait avec de la glycérine et du sucre.

Le malade en prend 40 à 50 gr. par jour. Mal tolérée au début par l'estomac (quelques vomissements) elle fut bientôt régulièrement prise, sans accident, sans élévation de température, sans albuminurie ni glycosurie. Toutefois les selles deviennent liquides, plus abondantes et fétides, pendant quelques jours. Repos absolu au lit : pendant quelques heures repos au dehors sur un brancard.

Alimentation : 2 litres et demi de lait, 4 œufs, 200 gr. de viande crue, plus des crèmes, confitures, fruits, etc.

Dans les premiers jours de traitement, le malade se sent beaucoup mieux : il a moins de palpitations, plus d'appétit et se trouve plus fort. Mais le chiffre des globules et de l'hémoglobine restant stationnaire, nous ne constatons pas d'amélioration réelle et attribuons les symptômes subjectifs autant au repos absolu et au changement d'air qu'à la médication arsénicale. En effet, le malade étant chez lui se forçait à marcher et à prendre de l'exercice jusqu'à fatigue extrême.

Quant au traitement par la moelle fraîche, il ne nous a semblé provoquer aucun changement ni dans l'état général ni dans la formule hématologique. Le chiffre des globules au lieu de baisser progressivement est resté stationnaire pendant une huitaine de jours ;

mais ce n'est peut-être là qu'une coïncidence puisque l'anémie a continué sa marche régulière et progressive. En tous cas ce traitement n'a été suivi d'aucune apparition dans le sang de myélocytes, ni de globules nucléés ; d'aucune leucocytose quantitative.

Evolution. — En somme pendant les 50 jours que le malade est resté dans le service la maladie a donc continué sa marche progressive et fatale, réduite au seul symptôme anémie et à ses conséquences directes, justifiant ainsi notre diagnostic et notre pronostic.

La pâleur s'est accentuée de jour en jour, pâleur blanche, couleur de cire mais sans reflets verdâtres comme dans la chlorose, s'accompagnant de décoloration extrême des muqueuses.

Par moments le simple fait de s'asseoir sur son lit provoquait des vertiges et des bourdonnements d'oreilles. Un jour que le malade avait marché quelque peu pour aller au pavillon voisin au service d'ophtalmologie, il eut au retour une syncope de courte durée.

Les œdèmes furent peu marqués, plutôt moins que ceux que l'on voit dans la chlorose ; à peine visibles aux paupières, un peu plus aux malléoles, mais sans augmentation nette parallèlement à l'intensité de l'anémie.

L'anorexie devint de plus en plus vive, sans vomissement, sans diarrhée, sans autres troubles digestifs.

Des hémorragies diverses se montrèrent, peu intenses d'ailleurs : petites taches purpuriques spontanées, ecchymoses plus larges à la suite de légers traumatismes et au niveau des piqûres de cacodylate ; petites épistaxis très peu abondantes (le malade mouche un petit caillot de temps en temps, mais pas d'écoulement continu) ; de même du côté de la muqueuse buccale ; de temps en temps il crache un petit caillot peu volumineux, ou l'on aperçoit quelques taches purpuriques

sur la face interne des joues et le voile du palais. En somme hémorragies très peu abondantes ; du côté des séreuses aucun signe d'épanchement.

Plus importantes sont les hémorragies rétiniennes ; les troubles visuels signalés plus haut devinrent en effet plus accentués et l'acuité visuelle sembla baisser notablement. L'examen ophtalmoscopique fût pratiqué le 17 juin par M. Terrien qui nous remit la note suivante :

Double stase papillaire. Les papilles se confondent avec la rétine environnante ; la papille est saillante, les veines sont volumineuses et il existe tout autour de la papille des hémorragies veineuses — en résumé névro-rétinite « du type leucémique ».

L'acuité visuelle est d'ailleurs très diminuée et la lecture est presque impossible avec l'œil gauche seul.

Les souffles vasculaires augmentèrent sans changer de caractère ; le souffle préventiculaire gauche devint extrêmement intense ; il s'y ajouta bientôt un souffle préartério-pulmonaire. Au bruit de diable s'ajouta un souffle dans les artères du cou ; enfin un bruit de rouet très net put être décelé au niveau de la veine fémorale quand l'anémie eut atteint 500.000 gl. rouges.

Le pouls, assez petit, bat de 110 à 120 par minute sans rapport d'ailleurs avec l'élévation de température et montant jusqu'à 120 avec une température de 36°5.

La tension artérielle qui était au début de 17 cent.de HG, descendit progressivement à 15, 13, 12, et même 11 à l'appareil Potain : diminution exactement parallèle à la diminution de nombre des globules rouges.

Une fièvre assez régulière, et d'ailleurs peu marquée apparut à partir du 24 juin. La température montait le soir à 38°5, 38°8, pour s'y maintenir quelques heures et retomber ensuite à 37°5 ou 38°. Elle n'atteignit qu'une fois 39°. Ces élévations thermiques duraient peu. Il nous

a été impossible de les rattacher à une cause autre que l'anémie elle-même ; à ce moment aucun symptôme d'infection secondaire, aucune leucocytose : d'autre part cette température n'a pas été en augmentant jusqu'à la fin ; à partir du 13 juillet jusqu'à la mort (28 juillet) la température a baissé et a oscillé entre 37 et 38°. A aucun moment on n'a noté de l'hypothermie.

L'absence de symptômes nerveux, notée dès le début, s'est poursuivie durant tout le cours de la maladie : sensibilité normale ; réflexes rotuliens, achilléens, olécrâniens radiaux, massétérins normaux ; pas de signe de Babinski ; nous n'avons pas non plus trouvé le signe de Strumpell signalé par P. Marie et Crouzon dans les scléroses combinées. Pas d'atrophie ; pas de troubles sphinctériens ; aucune tendance à l'escharre malgré un assez long séjour au lit ; anaphrodisie assez prononcée.

Ces signes ont été recherchés fréquemment durant le cours de la maladie ; le dernier jour nous ne pûmes rechercher le réflexe rotulien avec succès, il y avait en même temps incontinence des matières et des urines, mais ce sont là des phénomènes agoniques.

Notons cependant que dans les derniers jours le malade se plaignit de surdité. Par l'épreuve du diapason nous pûmes constater que cette surdité était due à des lésions de l'oreille interne bilatérales (hémorragies labyrinthiques probables).

Des douleurs assez vives apparurent dans la région épigastrique, accompagnées de vomissements ; toujours pas d'amaigrissement.

Les urines ont toujours été très abondantes, variant de 2 litres 50 à 4 litres et même au-dessus. Il ne faut pas voir là un phénomène de polyurie simple, les matières extractives ayant toujours été considérablement au-dessus de la normale comme le montre le tableau suivant. Si l'on considère que le malade était soumis à un

régime assez peu abondant vue son anorexie habituelle (un à deux litres de lait, trois ou quatre œufs, 200 gr. de viande crue) on sera surpris de l'énorme quantité d'urée, de phosphates et de sulfates qu'il a excrétée quotidiennement pendant deux mois et cela sans amaigrissement bien notable. Il faut remarquer que l'urée subit un augmentation régulière pendant toute la maladie (de 27 à 40 gr.) si nous exceptons l'analyse faite la veille de la mort) *et augmente d'autant plus que l'alimentation devient moins abondante*. Les phosphates, au lieu de rester au taux ordinaire de 3 gr. 50 environ s'élèvent à 7 gr. 50 et même à 11 gr. 65 ; dans les derniers jours, les sulfates, au lieu de 2 gr. s'élèvent à 7 gr. en moyenne. Par contre l'acide urique est au-dessous du chiffre normal, les chlorures en quantité sensiblement normale, baissent jusqu'à 1 gr. 50 dans les derniers jours. Pas de sucre ; pas d'urobiline, parfois de l'albumine à l'état de traces indosables.

	9 Juin	20 Juin	8 Juill.	18 Juill.	26 Juill.
Volume.....	4,250	2,750	3.000	2,750	3,750
Densité	1009	1015	1012	1010	1008
$P_2 O_5$					
Phosphates en P O (par 24 heures)	7,45	3,08	7,50		11,65
Chlorures en NaCl	17,85	11,77	11,70	7,02	1,50
Urée (p. 24 h.)	27,07	29,45	36,48	40,14	27,24
Acide urique	0,1785		0,60		0,311
Albumine	traces	traces	0	0	traces
Sucre	0	0	0	0	0
Urobiline	0	0	0	0	0
Indican	0	traces	0	0	0
Pigments biliaires	0	0	0	0	0
Sulfates en $S^{o}4$ H_2			7,20		7,70
Rapport azoturique			86		45,2

Cette déminéralisation excessive est tout à fait remarquable chez un sujet dont l'alimentation était si peu abondante. Le rapport azoturique a été recherché deux fois : le 8 juillet il était de 86, c'est-à-dire sensiblement normal, le 26 juillet, avant-veille de la mort, il était tombé à 45,2, chiffre exceptionnellement faible. Quelle que soit la signification qu'on accorde au rapport azoturique (insuffisance hépatique ou dénutrition générale) ce chiffre est tout à fait remarquable et digne d'être noté.

Quant à l'état du sang il a suivi une marche régulièrement progressive vers l'anémie extrême. Nous avons vu, presque mathématiquement le nombre des globules rouges descendre à 700.000, 600.000,et 500.000; ce chiffre fut atteint le 2 juillet et à partir de ce moment il sembla rester stationnaire ou du moins ne subit que de très faibles oscillations pendant une quinzaine de jours. Mais il descendit ensuite à 400.000. La veille de la mort il était de 320.000. Le jour même de la mort de 300.000 ; et toujours sans déformations globulaires. Le nombre des leucocytes n'a subit que des variations insignifiantes. Enfin la formule leucocytaire est toujours restée identique avec sa mononucléose intense et son absence de réaction myéloïde. Des examens multiples et répétés ne nous ont jamais permis de trouver de globules rouges à noyau.

A partir du 23 juillet, l'affaiblissement est devenu extrême ; on évite d'asseoir le malade sur son lit de crainte d'une syncope mortelle. La pâleur est devenue encore plus intense ; pas d'augmentation notable des hémorragies ; aucun trouble intellectuel ; le malade conserve toujours un peu d'espoir. Toujours pas d'œdème. Le pouls est devenu très petit, une légère dyspnée s'établit. Le 25 juillet il perd ses urines et ses matières ; pas de modification des réflexes. Affaiblisse-

ment et asthénie extrême le 26 et le 27 malgré des injections de sérum artificiel. Nous avons assisté à la mort du malade qui est survenue le 28 à 1 heure, prévue d'ailleurs depuis deux jours à cause de l'augmentation des symptômes. Depuis le matin la dyspnée était extrême ; depuis 3 jours le malade exhalait une odeur de poisson pourri très forte et très spéciale comme celle que présentent parfois les addisoniens à la période terminale (1). La dyspnée a augmenté d'une façon extrême ; au moment où on nous a appelé le malade était raidi, en opistothonos, les mâchoires serrées avec un peu d'écume à la bouche ; il n'avait pas eu de convulsions. Une piqûre de caféïne rappela quelques battements cardiaques mais pendant quelques secondes seulement.

Autopsie. — Deux heures après la mort nous avons prélevé la partie inférieure du fémur à l'union de la diaphyse et de l'épiphyse ; la moelle contenue dans le canal médullaire est *absolument jaune* sans aucune traînée rosée ni grisâtre. Mise dans les liquides elle surnage et abandonne des goutelettes graisseuses.

L'autopsie a été faite 23 heures après la mort. Notons tout d'abord la conservation de la graisse qui est même assez abondante et l'extrême pâleur de tous les organes contrastant avec la teinte rouge vif de tous les muscles striés, sauf le cœur.

La moelle des côtes est à peine rosée ; en certains endroits elle est absolument blanche. La graisse sourd quand on presse sur la côte. Dans l'épiphyse de la clavicule la moelle est légèrement rose.

Le thymus persiste, perdu dans la graisse rétrosternale et divisé en plusieurs lobes. Il est rosé à la coupe.

(1) Notre cirrhotique a également présenté cette odeur de poisson pourri dans les deux jours qui ont précédé sa mort, survenue au moment où l'anémie atteignit 350.000.

Il existe des deux côtés des adhérences pleurales très lâches d'ailleurs et se détachant facilement ; pas de liquide, pas de tuberculose. La plèvre diaphragmatique est un peu épaissie. Les poumons sont œdémateux et sont le siège de quelques petites hémorragies n'ayant ni l'importance ni la forme des infarctus. Aucune granulation tuberculeuse même au sommet. Les ganglions trachéobronchiques sont petits et antracosiques.

Le cœur est volumineux, légèrement dilaté, très pâle et d'aspect gras à la coupe. Des pétéchies tranchent sur ce fond pâle, siégeant surtout sur les ventricules, volumineuses au plus comme une lentille, irrégulière et donnant un aspect pommelé. Grande plaque laiteuse sur le péricarde au niveau du ventricule gauche.

La rate est très petite et ne pèse que 72 gr. Elle est dure, légèrement lobulée, extrêmement pâle et ne présente aucune saillie des corpuscules de Malpighi.

Le foie est extrêmement pâle et d'aspect graisseux. Il pèse 1.350 gr. Sur la capsule existent quelques taches fibreuses mais pas d'hémorragies. A la coupe, de nombreuses pétéchies du volume d'une tête d'épingle tranchent sur le fond jaune du tissu hépatique dégénéré. Elles sont localisées à la partie superficielle du foie et cessent à une profondeur de 2 cent. environ ; sauf en un point très limité elles font défaut également sur la surface extérieure. Voies biliaires normales ; bile très pâle.

Les reins (170 et 172 grammes) sont très pâles à la surface et à la coupe. La substance médullaire tranche à peine sur la corticale.

Les capsules surrénales sont très pâles, même au niveau de leur substance médullaire et d'aspect graisseux. Le corps thyroïde et l'hypophyse sont normaux. Le testicule présente quelques petites ecchymoses sur la vaginale.

L'aorte est d'un calibre normal, sans lésions apparentes. La naissance des intercostales est régulière et leur calibre est normal.

L'œsophage ne présente aucune lésion ; l'estomac est légèrement dilaté, sa muqueuse présente un aspect un peu mamelonné avec quelques petites ecchymoses mais aucune ulcération.

L'intestin grêle est normal dans toute son étendue ; à la partie terminale de l'iléon les plaques de Peyer sont légèrement pigmentées mais non saillantes. Gros intestin normal. Le mésentère présente de nombreux petits ganglions dont quelques-uns sont du volume d'une petite noisette ; ils ne sont pas plus abondants à la partie terminale correspondant à la région où siègent les plaques de Peyer.

Les autres ganglions (viscéraux ou périphériques) sont de volume normal. Au niveau du hile du rein nous avons trouvé un ganglion du volume d'une petite noisette et c'est tout.

Le cerveau ne présente aucune lésion macroscopique. Nous avons trouvé à la surface de la moelle épinière au niveau de la région lombaire, une seule petite ecchymose du volume d'une tête d'épingle.

Examen histologique. — 1° *Organes hématopoïétiques*. — Les frottis de moelle fémorale sont remarquablement pauvres en cellules, de sorte qu'il faut examiner un grand nombre de lames pour se rendre compte de son contenu ; sur quelques-unes il est impossible de trouver d'éléments cellulaires.

La majorité de ces éléments est constituée par des *globules rouges* non nucléés, à réaction colorante normale, présentant assez peu de différence de diamètre et sans déformation visible, présentant en somme exactement les mêmes caractères que ceux du sang circulant.

Un fait remarquable est l'absence presque complète de globules rouges nucléés dans ces frottis de moelle ; sur un grand nombre de lames, c'est à peine si nous avons pu en déceler deux ou trois.

Au point de vue lococytaire, il convient de noter l'absence de myélocytes granuleux et l'absence de polynucléaires.

Les seules éléments blancs que l'on y rencontre sont des *lymphocytes* à noyau fortement coloré, à protoplasme non granuleux. Ces éléments sont d'ailleurs moins nombreux que les globules rouges si rares eux-mêmes et qui nous ont semblé appartenir plus au sang circulant qu'à la moelle elle-même.

Nous n'avons rencontré aucun mégacaryocyte.

Les coupes viennent confirmer cette description : à un grossissement moyen, on a exactement l'aspect habituel d'un lipome, ou mieux de la moelle de sureau. Ce sont de volumineuses aréoles graisseuses qui se touchent et qui contiennent en leurs points nodaux de très rares cellules qui sont des globules rouges et des lymphocytes analogues à ceux que nous avons décrits. Malgré de nombreuses coupes nous n'avons pu trouver de nids cellulaires comme il en existe toujours même dans les moelles les plus inactives. Enfin sur des coupes nombreuses fixées par plusieurs procédés et toujours orientées perpendiculairement au grand axe de l'os nous n'avons pu trouver l'artère centrale de la moelle ni le sinus veineux qui l'accompagne.

Cette description se rapporte non à la diaphyse même, mais à l'union de la dyaphyse et de l'épiphyse inférieure, à environ 7 cent. du condyle, dans une région où toujours nous avons trouvé une moelle nettement rouge dans les cas d'anémie pernicieuse à type ordinaire.

La *Moelle costale* qui était très légèrement rosée

mais incomparablement plus pâle que la moelle costale ordinaire, présente, examinée par frottis, un nombre plus grand d'éléments cellulaires, mais encore très peu nombreux par rapport à l'état normal. On peut y déceler quelques globules rouges nucléés, mais en très petit nombre et quelques myélocytes. Néanmoins les éléments dominants sont ou les globules rouges ou les lymphocytes analogues à ceux que nous avons trouvés dans la moelle fémorale.

La rate ne contient au point de vue cellulaire que des lymphocytes et des mononucléaires non granuleux. Il n'y a ni myélocytes, ni globules rouges à noyau; elle ne contient que de très rares globules rouges (beaucoup moins qu'à l'état normal) et sa structure est presque exclusivement lymphoïde.

Les coupes montrent que les grandes travées sont rapprochées (la rate ne pesant que 45 gr.), que les follicules sont diminués de volume, et que la pulpe est le siège d'une sclérose atrophique intense. Les sinus ont presque complètement disparu (d'où l'absence presque complète de globules rouges sur les frottis). On ne trouve pour ainsi dire pas trace de pigment ferrique.

Les ganglions médiastinaux présentent un aspect absolument normal, sans transformation myéloïde aucune ; il en est de même des *ganglions mésentériques* qui semblent augmentés de volume ; leur aspect est absolument normal.

L'Appareil lymphoïde instestinal est également normal ; malgré la teinte un peu grisâtre qu'elles présentaient à l'œil nu, les plaques de Peyer ne contiennent pas de pigment ferrique.

Le Thymus est en régression et les corpuscules de Hassall sont très volumineux. Mais le tissu lymphoïde qui les entoure est normal.

Nous avons fixé par l'acide osmique la moelle, la

rate, les ganglions, sans trouver de dégénérescence ou de surcharge graisseuse des leucocytes qui y étaient compris.

Autres organes. — L'œsophage, l'estomac et l'intestin examinés en plusieurs points et après diverses fixations n'ont montré aucune lésion. L'estomac est très digéré ce qui nous semble une présomption en faveur de l'absence d'achylie gastrique.

Le pancréas est normal, un peu digéré.

Les surrénales, l'hypophyse, le corps thyroïde les testicules, la prostate ne présentent aucune lésion.

Les poumons sont le siège d'un œdème assez intense mais sans tuberculose.

Le cœur traité par l'acide osmique ne présente qu'une dégénérescence graisseuse très discrète.

Le foie est de beaucoup l'organe le plus atteint : en plus des nombreuses hémorragies, d'ailleurs visibles à l'œil nu, sous forme de pétéchies et qui sont assez abondantes, il présente une dégénérescence graisseuse extrême et presque généralisée, à petites et grosses granulations. Il existe de plus des zones de nécrose assez irrégulièrement distribuées dans lesquelles les noyaux ne se colorent plus et le tissu hépatique se teinte d'une façon massive par l'éosine. Ces régions nécrosées sont bien distinctes des régions envahies par la graisse et des zones hémorragiques ; leurs limites sont assez nettes, elles prédominent dans les régions qui confinent aux veines sushépatiques. *Toutes les cellules hépatiques contiennent de très fines granulations de pigment ocre.*

Les lésions des reins sont moins marquées, les cellules des tubes contournées sont troubles et leur noyau se colore mal ; mais elles ne présentent pas de dégénérescence graisseuse.

La moelle épinière examinée en plusieurs points par

M. Crouzon n'a montré aucune lésion ni par la méthode de Weigert ni par celle de Marchi.

Observation XIV (*Ehrlich*. Charité Annalen. Bd., XIII). — **Anémie grave sans réaction myéloïde. — Moelle jaune.**

Femme de 21 ans, sans antécédents héréditaires ni collatéraux, sans antécédents pathologiques particuliers sauf une légère tendance aux hémorragies, réglée à 20 ans normalement quoique très abondamment ; elle entre dans le service de gynécologie pour métrorrhagies abondantes ; utérus mou et flasque, rempli de caillots : on fait un curettage qui ramène des débris de membranes. Mais comme la malade présente une pâleur considérable et ne s'améliore pas, on la passe en médecine.

Femme de petite taille, à squelette gracile, à musculature peu développée. Elle n'est pas amaigrie mais extrêmement pâle : le teint est d'un blanc de cire, les muqueuses décolorées, les yeux cerclés de bleu. Souffles systoliques doux aux quatre orifices du cœur ; souffles jugulaires très intenses ; souffle systolique provoqué par la compression à l'artère humérale. Pouls petit et mou. Syncopes quand la malade s'assied.

Léger mouvement fébrile (38°). Hémorragies gingivales et rétiniennes. La rate et les ganglions sont normaux.

Globules rouges : 213.360. Valeur globulaire normale.

Le diamètre globulaire est variable, mais les petits globules sont nettement prédominants. Pas de poïkilocytose. Les schistocytes (petits éléments colorables par le bleu) sont en très petit nombre.

Il n'y a pas de globules nucléés (de nombreuses pré-

parations ont été examinées longuement sans qu'on puisse en trouver un seul).

Leucocytes diminués de nombre (1 p. 1.000 globules rouges).

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro.	14
Lymphocytes	80
Grands mononucléaires	3
Formes de passage	3
Eosinophiles.	0

Il y a donc leucopénie et lymphocytose relative.

L'absence complète de globules nucléés et d'éosinophiles fait porter le diagnostic d'anémie pernicieuse avec fonctionnement défectueux de la moelle.

Evolution très rapide. Les phénomènes anémiques s'accentuent de jour en jour et s'accompagnent vers la fin d'une dyspnée assez intense et d'une exagération des hémorragies (abondantes pétéchies cutanées). Mort 35 jours après le début des accidents.

Autopsie. — La moelle de l'extrémité supérieure du fémur est d'un jaune soufré, celle de l'extrémité inférieure est d'un jaune rosé.

Pas d'autres lésions notables que de la dégénérescence graisseuse du cœur et des hémorragies péricardiques.

Nous avons reproduit cette observation presque in extenso. Les détails cytologiques sur l'état de la moelle manquent dans l'observation originale, mais d'après les renseignements que M. Ehrlich a eu l'amabilité de communiquer à M. Vaquez, ils devaient concorder avec ceux que nous avons décrits plus haut.

Ehrlich fait également allusion, dans la discussion qui eut lieu en novembre 1898 à la Société de médecine

interne de Berlin, à une autre observation d'anémie pernicieuse dans laquelle il avait diagnostiqué une moelle jaune grâce à l'examen du sang et où son diagnostic fut confirmé par l'autopsie. Cette observation n'a pas été publiée in extenso. D'après Ehrlich elle serait tout à fait comparable à celle-ci.

OBSERVATION XV.— (*Lipowski*, Deutsch. Med. Woch., 1900, Engel, Zeitschr. f. Klin. Med. 1900). — **Anémie grave sans réaction myéloïde. — Moelle jaune.**

Par suite de l'organisation allemande qui sépare l'anatomie pathologique de la clinique, cette observation a été publiée deux fois, par Engel qui la considère comme une anémie pernicieuse et par Lipowski qui la croit symptomatique d'un empoisonnement. Personnellement le fait nous importe peu puisque nous croyons que les réactions sanguines sont les mêmes dans les deux cas; et ici le syndrome hématologique semble bien concorder avec les lésions anatomiques.

Femme de 31 ans, sans antécédents particuliers sauf troubles menstruels. Malade depuis 3 semaines (faiblesse générale, céphalée, scintillements devant les yeux) alitée depuis 15 jours ; a eu il y a 8 jours des hémorragies gingivales et du melœna.

Anémie sans amaigrissement. Décoloration des muqueuses, souffle systolique à l'artère pulmonaire. Pas d'hémorragies cutanées ni rétiniennes.

Des érosions de la muqueuse buccale font penser à une tentative d'empoisonnement. Rien à l'utérus. Hymen intact.

Evolution rapide en huit jours. Température élevée (39°), albuminurie, métrorrhagies.

Globules rouges : 2. 115.000. Hémoglobine : 18 %.

Pas de poïkilocytose ; peu de différence dans le diamètre globulaire ; pas de macrocytes ni de microcytes. Pas de polychromatophilie. Pas de globules rouges à noyau.

Leucocytes diminués notablement :

Polynucléaires : 7 %. Lymphocytes : 90 %. Pas d'éosinophiles ni de myélocytes.

La pâleur est plus grande que ne le ferait supposer le nombre des globules, ce qui tient à la diminution de la valeur globulaire. On pense à une anémie pernicieuse avec moelle jaune.

Autopsie. — Pas de moelle rouge dans la diaphyse et même les épiphyses des os longs ; la moelle épiphysaire est pourtant très légèrement rosée. Dans la moelle diaphysaire on ne trouve pas de cellules. La moelle costale elle-même ne contenait pas de cellules : elle est formée d'un magma jaune, liquide, dans lequel l'examen histologique ne montre que de la graisse et des microbes en grand nombre.

Cette observation est malheureusement incomplète. Sans parler de lacunes anatomiques qui laissent persister le doute sur la réalité de l'empoisonnement on pourrait faire remarquer que l'absence de réaction myéloïde n'a rien qui doive surprendre dans une anémie qui ne tombe pas au-dessous de 2.115.000. Et les 90 %, de lymphocytes sont également un fait assez anormal. Cette observation reste donc d'une interprétation assez difficile.

Observation XVI (*Schaumann*.—Sammlung Klin. Vortrage, N. F. n° 287). **Anémie pernicieuse sans réaction myéloïde. Moelle jaune.**

Homme de 22 ans, devenu pâle sans cause apparente depuis quelques mois. Pas d'amaigrissement notable.

Pâleur de la peau et des muqueuses. Souffles cardiaques. Pas de symptômes viscéraux. Pas de parasites.

Globules rouges : le 1er novembre : 1.828.000. Le 26 novembre : 1.166.000. Le 15 janvier : 603.000. Valeur globulaire augmentée, surtout à la fin (1,32).

Les globules rouges sont presque absolument normaux, aussi bien comme forme que comme dimensions. Pas de macrocytes. Sur les préparations sèches, malgré des recherches répétées, on ne trouve aucun globule nucléé. Le chiffre des globules blancs n'est pas modifié. Pendant toute la maladie, l'état du sang ne change pas. Traitement (fer, arsenic, sans aucun résultat).

Autopsie. — La moelle sternale est pâle ; la moelle diaphysaire de l'humérus droit est jaunâtre. La rate n'est pas grosse.

Rien dans les viscères sinon des lésions dégénératives et quelques pétéchies.

Observation XVII (*Muir*. British Med. Journ. 29 sept. 1900). — **Anémie pernicieuse sans réaction myéloïde. —Moelle jaune.**

Enfant de 14 ans, malade depuis un mois environ, entre à l'hôpital pour épistaxis, hématémèses et purpura. Anémie extrême. Muqueuses exsangues ; hémorragies cutanées et épistaxis. Mort après un mois de séjour à l'hôpital.

Le nombre des globules rouges était de 800.000 à l'entrée et de 640.000 quelques jours avant la mort. Hémoglobine : 12 %. Leucocytes : 7.000 au début.

Les globules rouges montrent très peu de modifications, à part une légère variation de diamètre et une légère poïkilocytose ; il n'y a pas de mégalocytes. On

ne peut trouver aucun globule nucléé. Grande diminution des polynucléaires (25 %). Lymphocytes : 70 %, le reste est constitué par des mononucléaires hyalins. On n'a pu trouver d'éosinophiles : les plaquettes sont « praetically » absentes.

Autopsie : Pétéchies sur le cerveau, le cœur, les muqueuses gastrique et intestinale. Foie brun jaunâtre, contient du pigment dans la moitié externe des lobules, la région centro-lobulaire est atteinte de dégénérescence graisseuse. Reins pâles et jaunâtres : dégénérescence graisseuse et infiltration pigmentaire des tubes contournés. Dégénérescence graisseuse du myocarde et des petits vaisseaux de tous les viscères.

Organes hématopoïétiques. — La moelle fémorale est entièrement composée de graisse blanchâtre avec léger piqueté hémorragique, mais on ne trouve pas de « moelle rouge ». La moelle costale est de même entièrement graisseuse. Le tissu médullaire est d'ailleurs moins abondant que normalement car l'os est augmenté d'épaisseur et très dur, nettement pathologique. La plupart des frottis de moelle ne donnent rien, étant entièrement composés de graisse ; dans quelques lames on trouve avec difficulté quelques cellules. Après une très longue recherche on trouve seulement un ou deux globules nucléés. De même les mononucléaires neutrophiles sont très rares et très petits. Pas d'éosinophiles. Quelques cellules amorphes détruites. Pas de pigment. Les coupes de moelle fémorale sont difficiles à faire car le tissu est entièrement graisseux et se dissocie. Dans les coupes de côte (après décalcification) on voit que la moelle ressemble à du tissu adipeux avec çà et là quelques rares petits amas de cellules autour des capillaires. « Je n'ai vu dans aucune maladie, ajoute l'auteur, un tel aspect de la moelle osseuse ».

La rate est légèrement augmentée de volume et ne

présente aucune lésion macroscopique; elle ne présente pas les réactions du pigment ferrique. Histologiquement on y trouve un certain nombre de globules nucléés. Rien d'anormal dans les ganglions.

OBSERVATION XVIII (*Bloch*. — Beitrage zur path. anat. und Allg. Path. 1903, p. 347). — **Anémie pernicieuse sans réaction myéloïde. — Moelle jaune.**

Femme de 63 ans. Anémie grave à marche rapide sans troubles digestifs, sans amaigrissement, avec hémorragies cutanées, muqueuses et rétiniennes.

Globules rouges : 1.970.000. Hémoglobine : 28 %. Leucocytes : 3.250. Les globules blancs sont surtout des lymphocytes. Pas de globules rouges nucléés, pas de globules géants. Légère poïkilocytose : quelques microcytes.

Mort quelques jours après. L'autopsie ne montre aucune lésion. La moelle des os longs ne montre pas de transformation lymphoïde : dans la moelle des côtes on ne trouve pas de mégaloblastes.

N. B. — Nous avons reproduit cette observation *in extenso*. Dans le même mémoire, l'auteur publie une autre observation assez comparable, mais moins nette et sans numération. Nous ne la reproduisons pas car elle peut être discutée. Mais l'auteur conclut que dans les deux cas, l'état du sang s'explique facilement par la suppression de la fonction de la moelle osseuse.

OBSERVATION XIX (*Cade*. Bulletin médical, 18 juillet 1903). — **Anémie pernicieuse avec leucocytose mais sans réaction myéloïde. — Moelle jaune.**

Homme de 55 ans entré à l'hôpital le 2 novembre 1902. Rien dans ses antécédents héréditaires ni person-

nels. Malade depuis un an : souffre d'un seul symptôme, la diarrhée. Est entré déjà en juin dans le service, en est sorti amélioré quant à la diarrhée, mais l'amaigrissement continue. Perte progressive des forces. Pas de vomissements ni de melœna. Anorexie complète avec dégoût pour la viande ; le malade a perdu 14 kilogr. en un an. Pâleur jaunâtre de la peau qui est plissée. Léger œdème malléolaire. Foie et rate normaux. Pas de ganglions. Température normale ; pas d'albumine. Inégalité des pupilles qui ne réagissent pas. Réflexes rotuliens abolis. Les fèces ne contiennent pas d'œufs de bothriocéphale. La cachexie augmente rapidement. Teinte jaune paille ; souffle veineux intense. Mort le 20 décembre.

Examen du sang. — Globules rouges : 613.000. En général assez gros, peu déformés. La valeur globulaire dépasse nettement l'unité.

Pas de globules nucléés.

Caillot rétractile complètement en quelques heures.

Globules blancs : 40.000.

Mono. (surtout lymphocyte)....	40,33
Polynucléaires.....	58
Eosinophiles.....	1,66

Pas de myélocytes.

AUTOPSIE. — Pas de cancer ni d'ulcération en aucun point du tube digestif. Quelques zones légèrement congestionnées à la surface de l'intestin. Pas d'atrophie des muqueuses gastrique et intestinale.

La moelle des côtes et du sternum est rouge, mais la moelle de l'humérus, soit de sa diaphyse, soit de son épiphyse supérieure, est jaune.

Rate petite et dure (90 gr.) Pas d'adénopathies.

Le foie (1.450 gr.) est pâle à la coupe, le cœur petit,

pâle et flasque. Reins gros et pâles. Rien de particulier dans les autres organes.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — La moelle costale qui était rouge est évidemment active. On trouve dans la préparation, à côté d'un certain nombre d'hématies, des globules rouges à noyau, surtout des normoblastes, peu de polynucléaires, des myélocytes éosinophiles et neutrophiles, quelques mononucléaires non granuleux, à noyau pâle, quelques lymphocytes.

La moelle de la diaphyse humérale, qui était jaune, n'offre qu'un nombre infime d'éléments cellulaires. On note seulement quelques globules rouges, quelques lymphocytes et des débris et noyaux ou de cellules impossibles à préciser. Ni érythroblastes, ni myélocytes.

La *rate* n'offre qu'une infiltration pigmentaire très discrète. Elle est légèrement sclérosée. Les corpuscules sont bien visibles.

Un *ganglion* n'offre rien à noter qu'un épaississement assez notable des travées connectives.

Le *foie* présente de la stéatose centro-lobulaire, quelques foyers de nécrose, un début de cirrhose. Infiltration assez marquée et diffuse par le pigment ferrique.

Stéatose myocardique discrète. Lésions épithéliales du rein.

— En résumé, cas assez difficile à classer et qui ne rentre qu'incomplètement, fait remarquer l'auteur, dans le cadre de l'anémie aplastique. On doit noter ici la leucocytose considérable coïncidant avec la conservation de l'activité médullaire en certaines parties des os plats.

OBSERVATION XX *(Blumer.* — John Hopkins Hospital Bulletin. Avril 1905). — **Anémie pernicieuse aplastique avec hyperplasie lymphoïde de la moelle.**

Homme de peine se plaignant de faiblesse croissante et de dyspnée : le début de la maladie remonterait à près de deux ans et aurait été marqué par une hémorragie d'origine hémorrhoïdaire : depuis cette époque il a été en s'affaiblissant et a présenté d'autres hémorragies rectales, d'ailleurs très peu abondantes. Pas d'hématémèses.

Il est très anémique et assez peu amaigri ; en dehors des hémorrhoïdes externes et internes et d'une ulcération du rectum, on ne trouve aucune lésion organique. La rate n'est pas grosse : les ganglions sont à peine augmentés de volume.

Globules rouges : 1.516.000 ; hémoglobine : 20 % ; globules blancs : 4.600 ; polynucléaires : 10 % ; grands mononucléaires : 1 % ; petits mononucléaires : 89 % pas d'éosinophiles ni de mastzellen.

Les globules rouges sont à peine modifiés : il n'y a qu'un très petit nombre de macrocytes dont la plupart sont atteints de polychromatophilie. Il y a peu de microcytes. La poïkilocytose est à peine marquée. Un très petit nombre de globules rouges sont en dégénérescence granuleuse. Les leucocytes sont diminués de nombre et constitués surtout par des petits lymphocytes, le reste des mononucléaires est constitué par des lymphocytes à noyau un peu plus irrégulier et à protoplasme plus étendu. On ne trouve pour ainsi dire pas de plaquettes sanguines. Quant aux globules rouges nucléés on en a trouvé à peu près un à chaque examen du type normoblastique. Pas de mégaloblastes.

Le suc gastrique ne contient pas d'HCl à l'état libre ; les fèces ne renferment pas de parasites.

Fièvre irrégulière. Le malade meurt de broncho-pneumonie treize jours après son entrée à l'hôpital. La veille de la mort l'état du sang s'était à peine modifié : les globules rouges étaient tombés à 1.204.000, les blancs à 4.200 ; le pourcentage leucocytaire, étudié à plusieurs reprises au cours de la maladie est toujours resté le même.

A l'autopsie on ne trouve aucun néoplasme ; l'estomac et l'intestin sont atrophiés. Il existe des hémorrhoïdes dans toute la partie inférieure du rectum dont la paroi est ulcérée. La rate n'est pas grosse, les ganglions sont légèrement augmentés de volume ainsi que les glandes hémolymphatiques rétro-péritonéales. La mœlle osseuse présente peu de modifications : dans la partie supérieure du tibia, elle est jaune et graisseuse Dans la partie supérieure de l'humérus et dans l'épiphyse inférieure du fémur, elle est jaune avec des zones rougeâtres ; enfin la moelle vertébrale ne montre aucune modification à l'œil nu.

Les frottis de moelle des os longs ne montrent que du sang ayant les mêmes caractères que le sang de la circulation périphérique. Dans la moelle vertébrale on trouve une « hyperplasie des éléments lymphoïdes » et une absence presque complète de globules nucléés. La cellule qui prédomine est un mononucléaire ayant les mêmes caractères que le petit mononucléaire qui formait la majorité des leucocytes du sang circulant : son noyau est grand, central, pâle et peu coloré par les réactifs : il est entouré d'un protoplasma peu étendu *qui se colore d'une façon plus intense que le noyau* et parfois s'en distingue difficilement. Les cellules granuleuses sont presque complètement absentes : ce sont surtout des petits mononucléaires à granulations basophiles. Les globules nucléés sont très rares : on en a trouvé seulement 15 en comptant 3.200 cellules : tous étaient des normoblastes.

Le pourcentage des cellules médullaires donne :

Petits mononucléaires.....	98,52 0/0
Grands mononucléaires...	0,28
Polynucléaires	0,03
Polynucléaires éosinophiles	0,03
Myélocytes neutrophiles...	0,18
Myélocytes basophiles.....	0,21
Formes atypiques.....	0,75

Les coupes des diverses régions de la moelle confirment ces résultats : celle du tibia est entièrement graisseuse : celle de l'extrémité inférieure du fémur et du corps vertébral montrent un certain degré d'hyperplasie lymphoïde, avec absence de globules nucléés et de myélocytes.

La rate ne présente que quelques lésions artérielles et un léger degré de sclérose avec congestion passive. La pulpe contient une petite quantité de pigment. Rien dans les ganglions ni dans les grandes hémolymphatiques.

Le foie est surchargé de pigment, l'estomac et l'intestin montrent des lésions interstitielles.

OBSERVATION XXI (Evans et Halton. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.* 15 avril 1905)

Anémie pernicieuse sans réaction myéloïde. Moelle jaune

Homme de 36 ans, sans antécédents notables, malade depuis deux mois (il fait remonter sa maladie à une abondante épistaxis qu'il eut à cette époque).

Pâleur extrême sans amaigrissement. Muqueuses décolorées. Souffle systolique à l'artère pulmonaire, souffle ugulaire. Léger œdème malléolaire. Foie et rate normaux. Pas de parasites ni d'œufs dans les fèces.

Globules rouges : 1.150.000. Hémoglobine : 30 °/₀.

Pas de globules rouges nucléés ; pas de poïkilocytose marquée ; pas de polychromatophilie.

Globules blancs : 7.200

Polynucléaires	6 °/₀
Petits lymphocytes	91
Grands lymphocytes	2
Eosinophiles	1

Diagnostic : Anémie pernicieuse. Traitement : fer, arsenic. Chlorure de calcium et adrénaline contre les hémorragies.

Le malade s'affaiblit rapidement et présente des épistaxis abondantes ; fièvre assez élevée, syncopes, pétéchies.

Dix jours après l'entrée : Globules rouges : 770.000 Hémoglobine : 10 °/₀. Leucocytes : 2.300. Polynucléaires : 6 °/₀. Petits lymphocytes : 90 °/₀. Grands lymphocytes : 4 °/₀. Pas d'éosinophiles. Quelques poïkilocytes.

Pas de globules nucléés. Ultérieurement l'auteur a repris toutes les lames et a pu cependant trouver 2 mégaloblastes en comptant 1.400 leucocytes. Ce qui ferait deux globules nucléés pour un peu plus que 1/2 millilètre cube de sang.

Mort deux jours après.

AUTOPSIE. — Pas de cancer. La moelle de la boîte crânienne est graisseuse. La rate pèse 108 gr. ; sa consistance est augmentée et la capsule est un peu épaissie. Ganglions normaux

Foie gros et pâle ; reins de poids normal ; myocarde pâle ; rien de notable dans les autres organes.

EXAMEN HISTOLOGIQUE — *Moelle osseuse* : très peu de cellules ; aucune hyperplasie lymphoïde ou fœtale.

Rate. Figures de macrophagie dans la pulpe.

Rien de particulier du côté des ganglions. Figures de macrophagie dans les glandes hémolymphatiques prévertébrales.

Le foie présente de la stéatose et de l'infiltration de pigment ferrique. Rien de particulier dans les autres organes.

Observation XXII. — (Chauffard. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, mars 1904) **Anémie Cryptogénétique à forme aplastique.**

Homme de 32 ans, saturnin et alcoolique, ayant progressivement perdu ses forces et devenu de plus en plus pâle depuis six ans (sans hémorragies). Est obligé de cesser son travail le 15 janvier 1905, pour garder le lit, et entrer à l'hôpital le 9 mars.

Pâleur extrême, teint terreux, muqueuses décolorées taches purpuriques discrètes.

Souffle jugulaire, frottement péricardique à la base ; pouls : 120; tension : 13.

Appétit diminué ; ni douleurs gastriques, ni vomissements, ni diarrhée. Foie un peu gros. Rate augmentée de volume (14 cm). Pas d'adénopathies.

Température : 38, 39° puis elle tombe progressivement; urines pâles, claires, pauvres en urée, sans albumine ; pas de parasites ni d'œufs dans les fèces.

L'état s'aggrave rapidement, des vomissements et des épistaxis apparaissent, le malade s'affaiblit de plus en plus et meurt 7 jours après son entrée à l'hôpital.

Examen du sang. — Les globules rouges paraissent normaux comme forme et comme volume ; pas de globules géants ni de globules nains, pas de poïkiloytose ni de polychromatophilie.

Sur de très nombreuses préparations on ne trouve qu'un globule nucléé (mégaloblaste). Aucun myélocyte n'a pu être décelé.

	10 mars	11 mars	14 mars
Hémoglobine.	15 %	14 %	V. G = 0,78
Hématies.....	480.000	680.000	514.600
Leucocytes.....	1.200	1.000	
Polynucléaires....	50 %	48 %	
Eosinophiles.. ...	0	1	
Mononucléaires...	27	27	
Lymphocytes.....	23	24	

3° RÉACTION MYÉLOIDE EMBRYONNAIRE OU AVORTÉE

Nous avons dit que les rares cellules qui, dans la forme aplastique, persistaient au niveau de la moelle, étaient des lymphocytes ou des myélocytes non granuleux basophiles. C'est-à-dire, en somme, les formes leucocytaires que nous avons décrites comme les éléments souches de la série médullaire, les cellules primordiales analogues à celles qui prolifèrent dans la moelle et dans le sang au cours de la leucémie aiguë (1).

Dans la forme aplastique, ces éléments sont en nombre infime. Mais on peut concevoir des cas où la moelle aura encore la force de réagir et pourra produire de telles cellules en assez grand nombre, tout en restant incapable de les mener à maturité, c'est-à-dire de les transformer en myélocytes granuleux et en globules nucléés. Cette forme différera donc de la précédente, non pas qualitivement, mais quantitativement en quelque sorte. Ce n'est plus l'absence de réaction, c'est une réaction parfois assez forte, mais avortée, élémentaire, embryonnaire en quelque sorte, si l'on pouvait employer cette expression.

(1) Aubertin. Origine myélogène de la lumière aiguë. — *Semaine médicale*, 14 juin 1905.

L'observation de Blumer que nous avons étudiée dans le chapitre précédent est des plus intéressantes car elle forme la transition entre l'anémie aplastique et celle dont nous voulons parler ici. Dans ce cas, en effet la moelle était restée inactive sauf en quelques parties de la moelle vertébrale qui offrait un léger degré d' « hyperplasie lymphoïde » (le mot lymphoïde étant pris ici dans le sens de mononucléose non granuleuse). Aussi l'auteur intitule-t-il son observation : anémie aplastique associée à de l'hyperplasie lymphoïde de la moelle osseuse. Cet état de la moelle a retenti sur le sang qui présente une mononucléose marquée. Et ce fait vient confirmer ce que nous disions, que dans l'anémie aplastique la lymphocytose est plutôt due à une déviation morphologique de la prolifération médullaire qu'à une prépondérance des éléments d'origine ganglionnaire.

Un degré de plus, et nous avons l'anémie pernicieuse avec « hyperplasie lymphoïde » de la moelle. La moelle est active, parfois même assez proliférée, mais elle ne produit plus qu'un seul élément non granuleux. Et comme cet élément émigre aussi dans le sang, on conçoit que le tableau hématologique et anatomique puisse ressembler jusqu'à un certain point à celui de la leucémie aiguë.

Et c'est en effet, dans les deux cas, la même réaction embryonnaire, indifférenciée du tissu myéloïde qui, comme tous les organes, peut réagir à des causes diverses par les mêmes processus élémentaires.

Ce type anatomo-clinique, des plus intéressants

au point de la pathologie du système sanguin est réalisé dans une observation remarquablement étudiée par MM. Lesné, Clerc et Laederich qui ont bien voulu nous la communiquer. Nous la donnons ici presque in extenso :

Observation XXIII. (Lesné, Clerc et Laederich). — **Anémie pernicieuse avec réaction spéciale du sang et de la moelle osseuse.**

D... âgé de 27 ans, entre à l'hôpital le 3 octobre 1904 avec tous les signes d'une anémie grave. Il est le quatrième de onze enfants dont deux seulement sont vivants : son frère jumeau est mort en bas-âge. A partir de l'âge de deux ans, il a eu des crises d'épilepsie qui sont devenues de plus en plus fréquentes et actuellement surviennent de deux à cinq fois par semaine. Ni syphilis, ni blennorrhagie, ni alcoolisme.

Malade depuis le 31 août, dyspnée et palpitations rendant tout effort impossible, puis affaiblissement général céphalée, pâleur croissante.

Malade très apathique et prostré, extrêmement pâle (teinte jaune verdâtre). Légère asymétrie faciale. Battements de l'aorte abdominale, des sous-clavières et des carotides. Souffle systolique au niveau de la crosse aortique, des sous-clavières et des carotides, avec thrill au niveau de ces dernières. Bruit de diable aux jugulaires. Tension artérielle à 14. Pas de troubles objectifs du système nerveux sauf une exagération légère des réflexes rotuliens.

Foie et rate normaux ; rien aux poumons ; pas de troubles digestifs ; les matières ne contiennent pas d'œufs de parasites. Pas de fièvre. Pas d'hémorragies

cutanées. Hémorragies rétiniennes avec œdème papillaire. Le malade succombe le 9 octobre au cours d'une crise d'épilepsie.

Examen du sang :

	3 octobre	6 octobre	8 octobre
Globules rouges	948.800	804.000	690.000
Hémoglobine (Gowers).	22 °/₀	18 °/₀	18 °/₀
Globules blancs	3.900	2.400	3.000
Polyn. neutroph	10 °/₀	13 °/₀	10 °/₀
Grands mononucléaires	81	85	67
Lymphocytes	8		22
Eosinophiles	1	0	0

On note l'absence constante de myélocites granuleux et d'hématies nucléées.

Les hématies sont de taille normale : il n'y a ni poïkilocytose, ni anisocytose, ni polychromatophilie.

Une lame du 6 octobre, colorée au bleu polychrome a permis de constater que, sur les 85 mononucléaires, 46 répondaient au type lymphocytaire. On comptait 20 mononucléaires clairs, non granuleux, et 7 mononucléaires basophiles analogues à ceux qui sont décrits plus loin, au niveau de la moelle. Enfin 12 éléments se rapprochaient des lymphocytes comme taille, mais présentaient un protoplasme plus abondant et fortement basophile.

Le sang se coagule normalement comme temps, mais le caillot est très peu rétractile. Le point de congélation du sérum a varié entre 0,67 et 0,66. Ce serum contenait 0 gr. 963 d'urée et 5 gr. 26 de chlorures par litre.

Urines non albumineuses, contenant de l'urobiline; urée : de 15 gr. à 41 gr. par 24 heures.

Autopsie. — Hémorragies pulmonaires, myocarde

pâle, foie un peu gros (1.800 gr.), reins pâles. Rien au tube digestif.

Rate normale, un peu pâle (141 gr.). Ganglions normaux, moelle costale rouge mais très peu abondante : les cellules osseuses sont presque vides.

EXAMEN HISTOLOGIQUE — *Moelle costale* (frottis) — Globules rouges assez nombreux (45 p. 100 leucocytes), d'ailleurs normaux. On rencontre de loin en loin de rares hématies nucléées surtout du type normoblastique les mégaloblastes existant dans la proportion de 10 °/₀.

Les éléments granuleux font presque entièrement défaut bien que les leucocytes soient en prolifération marquée. C'est à peine si de loin en loin, se montre un myélocyte granuleux ; les éosinophiles semblent manquer complètement.

Avec la coloration au bleu polychrome on peut diviser les leucocytes en trois groupes : 1° Les uns, plus nombreux, correspondent à des lymphocytes dont quelques-uns semblent pourtant plus colorés que les autres. Ils existent dans la proportion du 56 °/₀. 2° D'autres sont des mononucléaires clairs non granuleux (32 °/₀) à masse protoplasmique assez abondante. 3° On rencontre enfin, en quantité assez considérable (8 °/₀) des éléments plus volumineux qu'un myélocyte ordinaire, ovoïdes, dont la masse protoplasmique abondante, non granuleuse, se teinte énergiquement par le bleu, formant une masse foncée au milieu de laquelle on distingue relativement mal le noyau dont les affinités pour la matière colorante ne sont pas nettement électives.

Rate. — Sur les frottis on voit que les éléments de la pulpe sont surtout constitués par des lymphocytes et quelques mononucléaires. Pas d'éosinophiles, de myélocytes, ni d'hématies nucléées. Les macrophages sont rares sur les coupes, les corpuscules de Malpighi sont

sont normaux, le réticulum de la pulpe est légèrement épaissi. Hématies assez abondantes. Pas trace d'hémolyse ni d'infiltration par le segment ferrique.

Le *foie* ne présente pas de sclérose ni de pigmentations, les *ganglions* mésentériques et bronchiques ne sont pas hyperplasiés ; les reins sont normaux.

A côté de cette observation on doit citer le cas publié récemment par Senator, qui semble bien s'en rapprocher étroitement mais où malheureusement l'étude cytologique est assez incomplète. Voici cette observation in extenso.

OBSERVATION XXIV. (Senator, *Zetschr. f. Klin. med.* Décembre 1904).

Anémie pernicieuse avec transformation lymphadénoïde de la moelle

Enfant de 13 ans, atteinte depuis quelques mois d'anémie cryptogénétique, sans amaigrissement, avec faiblesse extrême, tachycardie sans fièvre, souffles vasculaires et cardiaques, hémorragies rétiniennes. Pas d'œdème. Aucune lésion viscérale. La rate n'est pas grosse ; la pression sur le sternum est légèrement douloureuse.

Gl. R = 1.040.000 Hémogl : 8 à 10 °/₀. Gl. Bl : 8.000.

Les globules rouges présentent une légère poïkilocytose, mais pas d'autre symptôme anormal. De longues recherches pratiquées à trois reprises n'ont pas montré de globules nucléés.

Les leucocytes sont presque tous des lymphocytes : il y a très peu de polynucléaires neutrophiles et absence complète d'éosinophiles.

Les jours suivants l'état s'aggrave, la température

monte à 39°, l'enfant présente du délire. Les globules rouges sont tombés à 970.000, les blancs sont à 8.700, la formule leucocytaire est la même. Mort au bout de huit jours.

A l'autopsie rien de particulier dans les viscères que des lésions dégénératives et des hémorragies. Le sang du cœur contient 728.000 globules rouges et 11.200 leucocytes. Les hématies ne présentent rien de particulier en dehors de la poïkilocytose et d'une légère vésiculation. Formule leucocytaire : 16 % de polynucléaires et 83 % de mononucléaires (presque exclusivement lymphocytes). Pas d'éosinophiles.

La rate n'est pas grosse et ne présente rien de particulier macroscopiquement ni histologiquement.

La moelle osseuse de l'extrémité supérieure du fémur, du sternum et des côtes est rouge. Dans les frottis on ne trouve que des lymphocytes : il n'y a pas de normoblastes ni de mégaloblastes, pas de polynucléaires ni d'éosinophiles, et très peu de cellules graisseuses.

Les coupes de la moelle fémorale montrent, à côté de nombreux trous répondant à la graisse, un tissu finement réticulé dans lequel on trouve presque exclusivement des cellules mononucléees et en tout un seul éosinophile et un seul globule rouge nucléé. Les amas de lymphocytes se trouvent surtout autour des vaisseaux et même dans l'épaisseur de leur paroi.

A un défaut de description détaillée, la planche qui accompagne le mémoire de Senator nous permet de rapprocher ce cas de l'observation si complètement étudiée par Lesné et Clerc.

Nous devons noter dans ce dernier cas les grandes analogies hématologiques avec la forme aplastique, absence de poïkilocytose, d'anisocytose, de

polychromatophilie, troubles de rétractilité du caillot, leucopénie, lymphocytose, absence de globules nucléés et de myélocytes. Seule, la présence de cellules de Turk dans le sang l'en différencie : et n'est-ce pas là une ébauche de réaction myéloïde ?

Il n'y a donc, entre cette forme et la forme aplastique, qu'une question *de quantité*, une production plus forte de ces éléments primordiaux de la moelle osseuse, qui en constitueraient aussi, selon l'expression de Lesné et Clerc, l'ultimum moriens.

Devons-nous donner à cette forme si spéciale le nom de « forme métaplastique » que nous refusions à la forme myéloïde commune ? Nous ne le croyons pas non plus car il ne s'agit pas ici de métatypie véritable, ces éléments se trouvant à l'état normal dans la moelle. Polynucléaire, myélocyte, cellule de Turk font partie de la même série évolutive normale. La présence dans le sang de ce dernier élément n'est pas, au point de vue doctrinal, plus anormale que celle du myélocyte. Elle est seulement plus rare parce que cette cellule n'émigre dans le sang qu'à défaut des autres formes plus parfaites.

IV

LE SANG DANS LES ANÉMIES SYMPTOMATIQUES

Nous n'avons pas l'intention de faire ici l'histoire des anémies symptomatiques. Sur l'anémie bothriocéphalique nous manquons de documents personnels Quant à l'anémie cancéreuse, en particulier celle du cancer de l'estomac elle soulève des questions extrêmement intéressantes que nous avons déjà étudiées dans un travail fait en collaboration avec M. Menetrier. Nous ne pouvons rapporter ici toutes les observations d'anémie cancéreuse que nous avons étudiées depuis et qui feront l'objet d'un travail ultérieur. Aussi n'en parlerons-nous ici qu'au point de vue qui nous occupe spécialement aujourd'hui : et nous comptons montrer seulement qu'à part ce fait que nous trouvons la lésion causale, *il n'y a aucune différence clinique, hématologique et même anatomique* entre l'anémie cancéreuse et l'anémie dite pernicieuse.

1° IDENTITÉ DES RÉACTIONS SANGUINES

Cette identité est absolue ; l'état du sang et les lésions des organes hématopoiétiques sont les mê-

mes. Mais comme, quatre-vingt-dix-neuf fois sur cent dans les anémies cancéreuses et particulièrement dans celle du cancer de l'estomac, l'organisme se défend contre l'anémie, on trouvera presque toujours une réaction myéloïde normale. Et cette réaction normale sera généralement assez faible à cause de l'âge des sujets atteints.

C'est dire qu'on trouvera un tableau hématologique très analogue à celui que nous avons décrit dans l'anémie orthoplastique avec quelques légères différences tenant presque toujours à l'infection.

Le *nombre des globules rouges* descend rarement aussi bas que dans l'anémie cryptogénétique et c'est là un signe diagnostique parfois utile pour distinguer le cancer de l'estomac de l'anémie pernicieuse. Mais s'il est vrai qu'une anémie de 500.000 globules rouges doit éveiller presque toujours l'idée d'une forme cryptogénétique, il ne faut pas oublier que souvent l'anémie cancéreuse descend fort bas : c'est ainsi que nous avons observé les chiffres de 850.000, 860.000, 800.000, 770.000, 750.000 dans des cas de cancer de l'estomac, sans hémorragies, et cela à une période non terminale de la maladie, deux, trois et même quatre mois avant la mort (1).

La *poïkilocytose* est extrême dans toutes ces anémies, comme dans les formes cryptogénétiques. C'est là un caractère aujourd'hui généralement admis ; nous l'avons constaté nous-même et nous n'avons

(1) Il nous semble exagéré de décrire comme certains auteurs, sous le nom de cancer de l'estomac « à forme anémique » des cas où le chiffre globulaire ne descend pas au-dessous de 2.500.000, ou d'autres où aucun symptôme ne manque, pas même la tumeur.

pas à y revenir. Il en est de même de la *polychromatophilie*.

La *valeur globulaire* a été considérée par certains auteurs comme toujours abaissée dans l'anémie cancéreuse : ce serait là même, un des meilleurs signes de diagnostic entre le cancer de l'estomac et l'anémie pernicieuse, qui au contraire, s'accompagnerait toujours d'élévation de la valeur globulaire. Il nous semble inutile d'insister sur ce que cette distinction a d'artificiel, les auteurs lyonnais eux-mêmes ayant reconnu que cette règle comportait de nombreuses exceptions. Et ce signe distinctif a d'autant moins d'utilité que c'est justement dans les formes d'anémie cancéreuse où la déglobulisation est extrême, c'est-à-dire dans celles où le diagnostic avec l'anémie pernicieuse est vraiment difficile, qu'il se trouve en défaut et que la valeur globulaire est augmentée. Personnellement, dans presque tous nos cas de cancer de l'estomac où le chiffre globulaire tombait au dessous de 1 million, nous avons trouvé une valeur globulaire supérieure à l'unité.

Il en est exactement de même du *diamètre globulaire*, qui est augmenté dans les cas de cancer avec forte anémie. L'anisocytose est ici la règle.

La présence des *globules rouges nucléés* dans le sang obéit aux mêmes lois dans l'anémie cancéreuse que dans l'anémie cryptogénétique. C'est dire qu'on en trouve presque toujours dans le sang quand le chiffre globulaire descend au-dessous de 1.500.000; et qu'on peut en trouver parfois quand le nombre des hématies est plus élevé. Il n'y a pas de règle absolument fixe à ce sujet : et nous avons trouvé

des globules nucléés relativement abondants dans des anémies cancéreuses de 1.900.000, alors qu'ils manquaient dans des anémies beaucoup plus intenses (1.200.000). Il y a en effet, comme dans les anémies cryptogénétiques de véritables poussées de globules nucléés dont le moment d'apparition est assez variable. Mais en dehors de toute poussée passagère, quand le chiffre globulaire tombe au-dessous de 1 million la présence des globules nucléés est la règle.

Leur abondance est extrêmement variable. Généralement on en trouve 1,2,3 pour 100 globules blancs, ce qui, étant donnée la fréquence de la leucocytose donne souvent un chiffre total assez élevé. Parfois il est encore plus fort. Dans un cas qui nous a été communiqué par notre collègue Clerc (1) on notait 5 globules nucléés par 100 leucocytes, avec une polynucléose de 30.000. Peut-être s'agissait-il là d'une poussée passagère, l'examen n'ayant été fait qu'une seule fois. Mais dans un cas de cancer latent de l'estomac du service de M. Lenoir, que nous avons suivi avec nos collègues Saillant et Courcoux, le chiffre des globules nucléés, examiné à plusieurs reprises, s'est toujours montré oscillant entre 12 et 15 pour cent leucocytes (la leucocytose variant entre 10.000 et 12.000).

Comme dans l'anémie cryptogénétique on note encore ici de véritables poussées d'hématies nucléées.

(1) Malade du service de M. Achard atteint d'un cancer de l'estomac avec adénopathies multiples et considérables, et anémie intense (850.000 gl. r.).

Ainsi dans un cas de cancer avec anémie intense (1.200.000) nous avons trouvé, coïncidant avec une poussée leucocytaire de 33.000 globules blancs le chiffre très élevé de 5 globules nucléés pour 100 leucocytes qui d'ailleurs diminua rapidement les jours suivants pendant que la leucocytose diminuait aussi. Il ne faut donc pas se contenter d'un seul examen pour apprécier l'importance de la réaction myéloïde dans les cas d'anémie cancéreuse.

Au point de vue morphologique, il est évident qu'on rencontre beaucoup plus souvent dans ces cas des normoblastes que des mégaloblastes. Mais dans un certain nombre de cas, et particulièrement lors des fortes poussées de globules nucléés on peut voir des mégaloblastes ayant tout les caractères de ceux qu'on trouve dans l'anémie pernicieuse. Ils sont toujours relativement peu nombreux (1 pour 10 normoblastes, à peu près) et ne présentent pas, semble-t-il, de formes de caryolyse. Quant aux formes intermédiaires entre les normoblastes et les mégaloblastes elles sont constantes dans tous les cas où les globules nucléés sont un peu nombreux.

Nous avons rencontré également au cours de l'anémie cancéreuse des microblastes et des noyaux libres, peut-être en proportion relativement plus grande que dans les anémies cryptogénétiques. Les normoblastes expulsant leur noyau se rencontrent, mais assez rarement.

Toutes les formes cellulaires qu'on a signalées dans l'anémie pernicieuse peuvent donc se trouver dans le sang au cours de l'anémie du cancer gastrique. Il n'est pas jusqu'au « métrocyte », ce volu-

mineux globule nucléé orangeophile avec petit noyau foncé excentrique qu'on n'y puisse rencontrer aussi. Et, parmi les cinq cas que Engel a publiés comme « anémies à métrocytes » (1) l'un d'eux concerne un cas de cancer de l'estomac dont les globules rouges tombèrent de 1.440.000 à 400.000, chiffre extrêmement bas pour un cancer et dont les leucocytes ne dépassaient pas 4.000, c'est-à-dire qui réalisait au complet le tableau clinique de l'anémie pernicieuse.

Le nombre des leucocytes a été considéré comme toujours élevé dans l'anémie cancéreuse et la leucocytose est encore donnée comme un signe distinctif important entre le cancer de l'estomac et l'anémie pernicieuse. Cette règle est vraie dans la plupart des cas, mais non dans tous puisque nous avons observé de la leucopénie dans le cancer de l'estomac avec anémie (4.000, 3.000, 2.500). Et c'est justement dans les cas où le diagnostic est vraiment difficile, c'est-à-dire quand l'anémie est très intense (au-dessous de un million) et les troubles digestifs peu marqués, que ce signe se trouve en défaut.

Quant à la *formule leucocytaire* elle ne saurait non plus être considérée comme constante et spéciale à l'anémie cancéreuse. Sans doute on observe presque toujours une forte polynucléose au cours du cancer de l'estomac — et plus encore au cours du cancer utérin et nous avons presque toujours trouvé une proportion de polynucléaires

(1) Virch. Archiv. — 1898. Bd 153.

variant entre 80 et 90 °/₀, surtout dans les cas où l'anémie oscillait entre 1.500.000 et 1.000.000.

Mais *quand l'anémie est plus considérable* on peut voir apparaître dans le sang, du fait de cette dernière, des formes leucocytaires qui font varier la formule hématologique et qui la font se rapprocher de plus en plus de celle de l'anémie cryptogénétique. Nous avons déjà (1) rapporté un cas de cancer de l'estomac à forme anémique où le taux des polynucléaires était tombé à 49 °/₀ du fait d'une élévation relative des mononucléaires et des myélocytes (2).

Nous avons depuis retrouvé des myélocytes en quantité faible mais non négligeable, dans la plupart des cas d'anémie cancéreuse que nous avons examinés. Quand la formule est a prédominance de polynucléaires il sont en général en petit nombre : dans un cas de cancer de l'estomac étudié avec notre collègue Beauvy (R. 1.520.000 — B : 14.000) et où le chiffre des polynucléaires était de 80 °/₀, on trouvait plus de 3 °/₀ de myélocytes, en même temps que 2 globules nucléés pour 100 leucocytes ; plus souvent on trouve 1,5 ; 2 ; 2,5 °/₀ de myélocytes, rarement 4 à 5 °/₀. Mais parfois le chiffre des mononucléaires granuleux est plus considérable. Dans un cas de cancer de l'estomac à forme anémique que nous avons observé avec M. Vaquez (R. 770.000. B : 3.600) le taux des polynucléaires était de 55 °/₀ et celui des myélocytes de 7 °/₀ ; on trouvait de plus

(1) Arch. gén. de Méd. Juin 1902.

(2) Comme nous n'avons pu nous en assurer depuis en reprenant nos préparations par le triacide.

dans le sang un nombre assez élevé de grands lymphocytes et de cellules de Turk. Dans un autre cas analogue où l'histoire clinique était celle d'une anémie pernicieuse, avec pâleur extrême sans amaigrissement marqué, et troubles digestifs peu intenses le chiffre des globules rouges était tombé à 810.000, avec augmentation de la valeur globulaire, poïkilocytose, anisocytose, polychromatophilie extrêmes, et celui des leucocytes s'élevait à 55.000 avec la formule suivante :

Polynucléaires.....	58,46
Myélocytes.....	20,00
Mononucléaires.....	15,20
Lymphocytes.....	2,35
Grands lymphocytes	0,92
Eosinophiles.....	2,09
Cellules de Turk....	0,92

Les globules nucléés étaient au nombre de 1,5 pour 100 leucocytes, ce qui donne un chiffre total assez élevé. Les deux tiers étaient des mégaloblastes ; il y avait quelques formes de caryocinèse.

M. Vaquez fit néanmoins le diagnostic de cancer de l'estomac qui fut vérifié par l'évolution ultérieure (apparition d'une tumeur deux mois après, et cachexie rapidement mortelle).

Cette formule hématologique se rapproche d'une façon frappante de l'une de celles que nous avons décrites comme fréquentes au cours de l'anémie pernicieuse.

Quand nous aurons ajouté que dans tous les cas examinés par nous (cas avec polynucléose ou avec

réaction myéloïde) les *hématoblastes* étaient nombreux et le *caillot* se rétractait bien, nous aurons, semble-t-il, prouvé que la formule hématologique de l'anémie cancéreuse ne saurait être considérée comme différente, par essence, de celle de l'anémie pernicieuse — sinon peut-être par la plus grande fréquence de la polynucléose qui tient sans doute à une infection surajoutée.

ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES. — Encore ici, *ce sont exactement les mêmes lésions*, lésions régénératives du côté de la moelle, lésions destructives du côté de la rate et du foie.

Dans un cas de cancer de l'estomac à forme anémique suivi pendant près de deux mois dans le service de M. Vaquez, et dont la formule sanguine présentait une légère réaction myéloïde (myélocytes : 3 °/₀, globules rouges nucléés : 2 pour 100 leucocytes), nous avons trouvé, à l'autopsie, la moelle de la diaphyse fémorale absolument rouge, et les coupes nous ont montré un tissu cellulaire compact, avec disparition des aréoles graisseusses, et contenant un grand nombre de myélocytes et de globules nucléés : en somme des lésions identiques à celles de l'anémie pernicieuse, c'est-à-dire une moelle fœtale chez une femme de 60 ans.

Nous avons fait des constatations analogues sur la moelle costale de plusieurs cas de cancer de l'estomac : à défaut des coupes le pourcentage fait sur les frottis nous a montré toujours une augmentation notable des globules nucléés, des petits lymphocytes et des polynucléaires, déviation qui, selon nous, caractérise une moelle active.

Enfin chez une malade de M. Ménétrier, atteinte de cancer de l'estomac avec anémie notable, polynucléose, légère myélocytose et présence dans le sang d'un nombre peu élevé de globules nucléés, nous avons été surpris de trouver la moelle diaphysaire du fémur jaune, ou, plus exactement, dure et blanchâtre.

Sur ce fond tranchaient d'ailleurs des zones rouges et la moelle de l'épiphyse et des os plats était en pleine prolifération. L'examen histologique nous donna l'explication de cette anomalie en nous montrant, non pas une moelle graisseuse, mais une moelle complètement sclérosée, formée de tissu conjonctif adulte avec conservation relative des vésicules graisseuses. Ces lésions ressemblaient, avec beaucoup plus d'intensité à celles qui ont été décrites par Josué chez les tuberculeux et plus récemment par Pater et Rivet (1) dans un cas d'anémie grave symptomatique d'une tuberculose pulmonaire.

D'ailleurs les régions respectées par la sclérose avaient réagi, et, à ce niveau, la moelle était redevenue très active. Cette malade présentait donc vraisemblablement, une sclérose ancienne de la moelle, dont nous n'avons pu trouver la cause (elle n'était pas artério-scléreuse et ne présentait pas de lésions osseuses à ce niveau) qui a empêché en grande partie la prolifération nécessitée par l'anémie, du moins au niveau de ce tissu cicatriciel, car la moelle des os plats était redevenue très active et présentait en par-

(1) Pater et Rivet. Tribune Médicale, avril 1905.

ticulier, une grande quantité de myélocytes répondant à la grande quantité de polynucléaires que contenait le sang.

Lésions destructives. — A côté de ces lésions régénératives, nous devons, et ceci a une importance extrême au point de vue de la pathogénie de l'anémie cancéreuse, signaler des lésions d'ordre hémolytique de la rate et du foie.

Nous avions dans le mémoire publié en 1902 avec M. Ménétrier émis l'hypothèse que l'anémie spéciale au cancer de l'estomac était causée beaucoup moins par les hémorragies que par une destruction sanguine se produisant dans l'organisme et causée par des poisons hémolysants sécrétés par les cellules cancéreuses elle-mêmes (1). Cette théorie a été depuis assez attaquée par certains auteurs et l'on peut en effet lui reprocher de ne pas tenir compte des petites hémorragies minimes et répétées qui ne se traduisent ni par des hématémèses, ni par du melœna mais qui peuvent être mises en évidence par la recherche de la matière colorante du sang dans les selles selon le procédé de Boas. Il n'en est pas moins vrai que les cancéreux les plus profondément anémiés sont souvent ceux qui ne présentent aucune espèce d'hémorragie, comme nous avons pu le constater sur de nombreux malades. Et notre explication, qui d'ailleurs n'était pas nouvelle, de l'anémie du cancer de

(1) Nous avions même trouvé dans un cas de cancer à forme anémique une morphologie cellulaire spéciale que nous pensâmes être en rapport avec la sécrétion de cette substance. Nous avons depuis renoncé à cette hypothèse, ayant vu des cas de cancer à forme anémique à structure histologique assez banale.

l'estomac été confirmée par les travaux expérimentaux de Kullmann (1) qui trouva dans le tissu néoplasique des substances hémolysantes, et par ceux de Engel qui récemment put obtenir un sérum antihémolysant pour un malade atteint de cancer de l'estomac.

L'anémie du cancer latent de l'estomac, est donc, la plupart du temps, non pas une anémie par soustraction, mais une anémie par destruction : nous pouvons en donner la preuve.

Dans la rate et le foie de la malade dont nous avons parlé plus haut nous avons trouvé des lésions d'ordre hémolytique identiques à celles de l'anémie pernicieuse : la rate était petite et présentait une sclérose de la pulpe avec multiplication des noyaux clairs, petites cellules rondes en grand nombre, effacement des sinus réduits à des fentes peu étendues contenant des macrophages, des leucocytes et quelques rares globules rouges ; atrophie des follicules et présence de pigment ferrique.

Le foie contenait au niveau de presque toutes ses cellules une infiltration marquée de pigment ferrique, avec gros noyaux foncés dans la lumière des capillaires. Ce sont bien là des lésions d'ordre hémolytique, qu'on voit au cours de l'anémie pernicieuse, qu'on réalise expérimentalement dans les anémies par destruction, mais qui manquent, nous l'avons vu, chez les animaux rendus anémiques par saignées répétées.

(1) Processus d'hémolyse par des extraits de carcinome. (Berliner Klin. Woch., 22 février 1904.

C'est là une analogie de plus entre l'anémie cancéreuse et l'anémie cryptogénétique.

Evolution clinique de l'anémie. — Une autre analogie intéressante est que, dans l'anémie cancéreuse avec réaction myéloïde, il peut y avoir, comme dans l'anémie cryptogénétique des périodes d'arrêt et d'amélioration. Elles sont d'ailleurs beaucoup plus difficiles à observer parce que l'évolution est toujours relativement rapide du fait de la cachexie cancéreuse. Pourtant dans un cas, chez un malade de M. Mosny atteint de cancer de l'estomac avec hémorragies, nous avons pu agir sur le symptôme anémie et provoquer une augmentation notable du chiffre globulaire au moyen de l'opothérapie médullaire. Il s'agit d'un homme de 61 ans, atteint de cancer de l'estomac d'ailleurs banal, mais avec forte anémie et chez lequel trois numérations faites les 30 mai, 6 juin et 9 juin nous donnèrent les chiffres de 1.270.020, 1.160.000 et 920.000 globules rouges, avec forte leucocytose et poussée intense mais passagère de globules nucléés.

Le malade était donc en pleine période de décroissance : sous l'influence de l'opothérapie médullaire le chiffre globulaire remonta assez rapidement : au bout de huit jours on trouvait 1.300.000 ; au bout de quinze jours 1.510.000, au bout de cinq semaines 1.750.000. Dans les premières phases du traitement nous pûmes voir des figures d'expulsion du côté des normoblastes, puis les globules nucléés disparurent du sang. Que cette amélioration soit ou non provoquée par l'opothérapie médullaire, le fait important, c'est quelle existe, et l'on voit donc

qu'ici comme dans l'anémie pernicieuse, des périodes d'amélioration peuvent se voir dans l'anémie cancéreuse à réaction myéloïde (1).

Ainsi donc, dans la presque totalité des cas l'organisme se défend contre l'anémie cancéreuse par une réaction myéloïde plus ou moins forte. Existe-t-il des cas où cette réaction manque, existe-t-il des « formes aplastiques » des anémies symptomatiques ?

A priori nous n'avons aucune raison d'en nier la possibilité car une anémie symptomatique peut survenir chez un sujet en état d'insuffisance médullaire. Les cas d'Ehrlich et d'Engel que nous avons classés parmi les anémies pernicieuses en sont peut-être des exemples.

Jusqu'ici nous n'avons vu qu'un cas qui puisse être interprété de cette façon. Encore n'est-il pas pur, car il s'agit d'un cas de cancer de l'utérus, donc d'une anémie hémorragique compliquée d'infection, l'anémie descendait à 770.000, la leucocytose était assez élevée (13.000) avec polynucléose considérable mais sans myélocytes et sans globules nucléés. L'évolution fut rapide et, à l'autopsie, on trouva la moelle diaphysaire fémorale absolument jaune et graisseuse. La moelle costale était assez active et myélocytaire (du type infectieux) sans réaction vers la série rouge. Ce cas est malheureusement complexe à cause de la polynucléose probablement

(1) Neale (*Practitioner*, 1883) a observé aussi une amélioration de l'anémie ayant duré un mois ; Laache (*Norks Magazin fur Lœgevidenskaben*) 1885, signale un cas analogue.

infectieuse qui est venue s'y surajouter. Nous le donnons pour ce qu'il vaut.

Lipowski (1) a publié un cas intéressant au point de vue hématologique et qui peut également être interprété comme une anémie aplastique symptomatique. Il s'agit d'un cas de cancer du foie qui présentait d'abord une formule à type purement polynucléaire. Au fur et à mesure que l'anémie devint plus intense, la polynucléose diminua, et l'on vit apparaître dans le sang en grande quantité de grosses cellules mononucléées, non granuleuses, très basophiles ; les éosinophiles disparurent. On ne trouva pas de globules rouges à noyau. La moelle était restée jaune. Il y a quelque analogie entre cette formule hématologique et celle de l'observation XXIII : ici encore il y a eu sans doute épuisement de la moelle et émigration dans le sang de formes primordiales à protoplasma basophile.

Il semble donc qu'on ne doive pas nier a priori la possibilité de formes aplastiques des anémies symptomatiques, et il se peut que nos recherches ultérieures nous en fassent trouver des cas évidents, qui permettront d'identifier complètement, au point de vue hématologique les anémies symptomatiques aux anémies cryptogénétiques.

2° IDENTITÉ DES SIGNES CLINIQUES

Les signes cliniques des anémies symptomatiques sont exactement les mêmes que ceux des anémies

(1) Deutsche Med. Woch, 1900.

cryptogénétiques. Nous insisterons fort peu sur ce point car il est aujourd'hui admis par la plupart des auteurs.

Il en résulte que la riche symptomatologie de « l'anémie pernicieuse » n'a rien de spécial à cette affection et qu'elle est simplement fonction de la déglobulisation.

Le fait est admis par tous pour les souffles cardiaques et vasculaires et pour la dyspnée. Il est moins connu semble-t-il pour quelques autres symptômes importants de l'anémie pernicieuse, les œdèmes, la fièvre, les hémorragies rétiniennes et gingivales.

C'est un fait bien connu que les malades atteints d'anémie pernicieuse ont un œdème parfois très marqué, mal étudié encore au point de vue des échanges chlorurés. Toutes les anémies symptomatiques peuvent ainsi s'accompagner d'œdème et tout particulièrement de cancer de l'estomac ; et il nous semble que des « formes avec anasarque » des classiques sont presque toujours des « formes anémiques » ou du moins des formes avec anémie intense. C'est du moins ce que nous pouvons conclure de nos cas personnels. De plus si l'on compare un certain nombre de malades atteints de cancer de l'estomac avec anémie profonde et de cancéreux simplement cachectiques sans anémie notable, on pourra voir que l'intensité des œdèmes est beaucoup plus grande chez les premiers. Nous avons de même trouvé un œdème très marqué chez notre cirrhotique à la période terminale de son anémie post-hémorragique.

La *fièvre* si fréquente dans l'anémie pernicieuse

en dehors de toute infection surajoutée (fièvre dite de déglobulisation) peut se voir au cours de l'anémie du cancer de l'estomac, sans qu'on puisse l'expliquer non plus par une infection. Des cas évidents en ont été rapportés par Neale, Devic et Tolot, Regnault (1).

Il en est de même des *hémorragies gingivales* qui ont été signalées par Frese (2) dans un cas de cancer de l'estomac à forme anémique.

Enfin les *hémorragies rétiniennes* n'ont rien de spécial à l'anémie pernicieuse. Elles ont été vues et annotées par Devic et Tolot, Nothnagel (3), Frese, Regnault dans des cas de cancer de l'estomac de forme anémique et nous les avons constatées chez une malade atteinte de cancer de l'utérus avec anémie profonde. La cécité de l'œil atteint était d'ailleurs absolue. Et pourtant ici on avait affaire à une simple anémie post-hémorragique.

3° IDENTITÉ DES DÉGÉNÉRESCENCES VISCÉRALES

Nos observations nous permettent de pousser jusqu'au bout l'identité qui existe entre les anémies symptomatiques et les anémies cryptogénétiques en montrant que les premières peuvent présenter tout

(1) Neale. (*Practitioner*. Juillet 1903).— Devic et Tolot (*Lyon medical*, 6 mars 1904). Regnault. (Thèse de Lyon, 1904). Voir aussi la thèse de *Villebrun*. Paris, 1904-1905.

(2) *Deutsch. Archiv. für Klin. Medecin.*, 1900. Cas d'ailleurs complexe puisqu'il y avait des métastases cancéreuses dans la moelle osseuse, sans syndrome leucémique d'ailleurs.

(3) Nothnagel. *Deutsch. Archiv. f. Klin. med.*, 1879.

au complet les lésions dégénératives qu'on a considérées d'abord comme la cause de l' « anémie pernicieuse » puis comme spéciales à cette dernière.

Les hémorragies viscérales (pétéchies pleurales, péricardiques et méningées) ont été signalées par Askanazy dans un cas de cancer de l'estomac à forme anémique (1).

La dégénérescence graisseuse en fines granulations des fibres myocardiques, lésion en somme assez rare est considérée comme la règle au cours de l'anémie pernicieuse. Elle est en effet très fréquente au cours de cette maladie (2). Mais nous l'avons rencontrée quatre fois au cours d'anémies cancéreuses, dans trois cas de cancer de l'estomac et un cas de cancer de l'utérus.

Il en est de même de la dégénérescence graisseuse de l'épithélium rénal que nous avons trouvée dans trois cas de cancer de l'estomac avec forte anémie.

Enfin on sait que le foie présente, au cours de l'anémie pernicieuse en plus de la stéatose, phénomène banal, et de l'infiltration pigmentaire sur laquelle nous nous sommes déjà expliqué, des lésions beaucoup plus spéciales encore consistant en hémorragies et en zones de nécrose cellulaire situées dans la région centrale du lobule. Or dans le cas de cancer de l'estomac à forme anémique auquel nous avons fait allusion, nous avons rencontré très nettement cette lésion si particulière ou du moins si rare que nous n'avons jamais observé au cours de cachexies di-

(1) Voir l'observation de Fresc.
(2) Voir nos observations.

verses cancéreuses ou non, *sans anémie*. De sorte qu'avec sa stéatose, son infiltration pigmentaire, ce foie était absolument identique au foie d'anémie pernicieuse, comme d'ailleurs aussi la rate, la moelle osseuse les ganglions, le cœur, les lésions sanguines avec la réaction myéloïde, comme d'ailleurs aussi l'aspect clinique de la malade anémiée et œdématiée très pâle, très faible, très dyspnéïque, et ne présentant que des troubles digestifs extrêmement peu marqués.

V

DIAGNOSTIC DE LA VALEUR FONCTIONNELLE DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES ET PRONOSTIC DES ANÉMIES GRAVES PAR L'EXAMEN DU SANG. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES.

Nous pouvons maintenant nous expliquer pourquoi les caractères du sang dans l'Anémie Pernicieuse, sont décrits d'une façon si variable selon les auteurs ; parmi les signes qu'on a donnés comme pathognomoniques, il n'en est pas un seul qui n'ait été trouvé en défaut, ou qui n'ait été signalé dans d'autres affections. C'est qu'en somme, les symptômes hématologiques de l'Anémie Pernicieuse ne lui appartiennent pas en propre : ce sont, en quelque sorte, des phénomènes surajoutés trahissant la défense de l'organisme contre la déglobulisation. Quand cette défense fait défaut, nous avons vu à quoi se réduisent les symptômes hématologiques de l'Anémie Pernicieuse : à une diminution pure et simple des éléments d'origine médullaire, globules rouges et blancs ; il n'existe pas de maladie dont la symptomatologie soit aussi pauvre ; les signes cliniques en sont d'ailleurs également simples : il n'y a pas d'autres symptômes que ceux qui résultent directement de la diminution des globules.

A part cette forme dans laquelle on peut diagnostiquer presque avec certitude l'Anémie Pernicieuse, les autres formes n'ont, dans leurs caractères hématologiques, rien qui les distingue des anémies symptomatiques. Une fois de plus c'est encore l'examen clinique qui donnera les meilleurs renseignements au point de vue du diagnostic étiologique.

Mais si l'examen du sang n'est parfois que d'un médiocre secours pour le *diagnostic étiologique*, c'est pourtant lui qui nous donnera la clef du *pronostic*, ce qui est d'un intérêt au moins aussi grand au point de vue pratique. Car, à part l'anémie bothriocéphalique, toutes les anémies symptomatiques sont inaccessibles à la thérapeutique, et, en particulier, celle du cancer de l'estomac, qui, pratiquement, ne bénéficie jamais d'une intervention. Souvent, donc, le diagnostic étiologique exact n'a pas un intérêt considérable au point de vue thérapeutique.

Le parallélisme entre l'état du sang et celui de la moelle osseuse est, comme nous l'avons dit, évident, aussi bien dans les formes avec réaction que dans les formes avec insuffisance médullaire. Aussi l'examen du sang nous renseigne-t-il avec certitude sur l'état de la moelle, c'est-à-dire sur l'effort fait par l'organisme pour régénérer le sang détruit.

Il existe donc deux types hématologiques de l'Anémie Pernicieuse répondant à deux types anatomiques, et jusqu'à un certain point à deux formes cliniques de gravité différente. Aussi peut-on faire le pronostic des anémies graves d'après l'examen du sang.

Dans un premier cas, quelle que soit la cause et quelle que soit l'intensité de l'anémie, le sang contient en abondance plus ou moins grande des globules rouges à noyau et un petit nombre de myélocytes ; il existe à un haut degré de la poïkilocytose et de la polychromatophilie ; il peut y avoir une légère leucocytose polynucléaire ; les hématoblastes sont nombreux, le caillot se rétracte bien : on doit faire le diagnostic anatomique de moelle rouge et, même si le sang contient une majorité de mégaloblastes, on peut affirmer que la tendance à la répation du sang est normale : c'est dire que, si l'on arrive à déceler et à supprimer la cause de l'anémie (en particulier dans l'anémie à bothriocéphale), le malade guérira. Si la cause de l'anémie est moins accessible à la thérapeutique, on pourra néanmoins espérer améliorer le malade par le traitement symptomatique ou du moins, retarder peut-être pour longtemps la terminaison fatale.

On sait, en effet que la présence des globules rouges à noyau dans le sang est loin d'avoir la signification fatale à brève échéance qu'on lui attribuait il y a plusieurs années d'après des idées théoriques. L'étude des faits montre que tout au contraire c'est dans les cas où ces éléments sont les plus nombreux que le pronostic est relativement le meilleur. Sans parler des cas d'anémie splénique myéloïde où leur nombre est si élevé et ou néanmoins la guérison peut survenir chez l'enfant et l'amélioration se voir chez l'adulte (nous en suivons depuis plus de deux ans un exemple très net), et en nous restreignant aux cas d'anémie pernicieuse, nous voyons que ce

sont seulement les cas à forte réaction myéloïde qui peuvent s'améliorer ou même guérir.

Au contraire, dans certains faits, on ne rencontre ni déformations globulaires, ni polychromatophilie, ni globules nains et géants ; les leucocytes sont diminués et les lymphocytes prédominent : les hématoblastes sont en très petit nombre, le caillot ne se rétracte pas ; enfin et surtout, les polynucléaires sont diminués et *on ne trouve pas dans le sang de globules rouges nucléés* ni de myélocytes. Pour affirmer cette absence de globules rouges nucléés, il faut avoir fait des examens répétés et cela, à plusieurs jours d'intervalle : mais une fois cette donnée bien établie, elle entraîne le diagnostic de « moelle jaune », c'est-à-dire insuffisante ; et elle comporte un pronostic fatal à bref délai, quelle que soit la thérapeutique employée (1).

Dans les anémies graves, essentielles ou non, le pronostic ne dépend pas seulement, comme on l'a cru longtemps, du degré de diminution des globules rouges ; il dépend aussi de la présence et de la qualité de la réaction de la moelle. Il nous suffira de citer

(1) Nous insistons sur la nécessité d'un examen répété à plusieurs reprises pour affirmer l'absence de globules rouges à noyau, car, dans certaines observations (Krokiewicz, Labbé et Lortat-Jacob) l'examen n'ayant pas montré de globules rouges à noyau, ni de myélocytes et les auteurs ayant trouvé cependant une moelle en état d'activité, en ont conclu qu'il est difficile de se prononcer sur l'état de la moelle d'après l'examen du sang.

Pour nous, l'état du sang suffit donc à nous renseigner sur la valeur fonctionnelle et l'activité des organes hématopoïétiques.

une des observations de Billings dans laquelle malgré une anémie de 600.000 gl.r., le malade a guéri : mais il présentait dans son sang la réaction myéloïde, et les globules rouges à noyau étaient relativement abondants. Au contraire, dans le cas rapporté par Engel, le malade possédait encore le chiffre relativement élevé de 2.115.000 globules rouges, mais dans ce cas, étant donnée l'absence de poïkilocytose, de polychromatophilie, de globules géants, et surtout l'absence complète de globules nucléés, on aurait pu prédire la mort à brève échéance après une déglobulisation régulière, progressive et continue.

Le nombre des globules rouges n'est donc pas tout dans les anémies graves : il faudra, pour porter un pronostic, faire un examen hématologique complet et surtout l'interpréter : les faits que nous rapportons dans ce travail, montrent que cette interprétation est légitime et qu'elle aussi est relativement facile.

Au point de vue thérapeutique, faute de connaissances suffisantes sur les causes de l' « anémie pernicieuse » nous devons nous borner à une thérapeutique purement symptomatique et nous contenter, faute de mieux, d'aider l'organisme dans sa lutte contre l'anémie, et pour cela trois moyens sont à notre disposition : l'arsenic, l'opothérapie médullaire, la radiothérapie. Le premier, connu depuis longtemps et dont l'efficacité ne peut être mise en doute dans un grand nombre de cas ; le second encore peu connu. et que nous avons plus spécialement étudié ici ; le dernier qui semble légitimé par les

recherches cliniques et expérimentales que nous avons faites en collaboration avec M. Beaujard (1), et dont nous avons vu les résultats favorables dans un cas de M. Vaquez.

Mais quelle que soit son efficacité, cet agent thérapeutique, arsenic, opothérapie ou radiothérapie ne pourra agir que si la moelle est déjà active et sera sans influence sur l'évolution de la forme aplastique. Et les indications pratiques suivantes qui concluaient notre travail présenté avec MM. Ménétrier et Bloch à la Société médicale des hôpitaux s'appliquent aussi bien à l'arsenic et à la radiothérapie qu'à l'opothérapie médullaire.

1° Dans toute anémie grave cryptogénétique, quand il y a réaction myéloïde, si faible soit-elle, on doit tenter l'opothérapie médullaire. Si la myélémie est très faible, comme cela se voit le plus généralement (1 globule nucléé p. 100 leucocytes, 1 ou 2 p. 100 de myélocytes), il ne faut pas trop attendre du traitement. Pourtant il peut agir, et c'est encore l'examen du sang qui fournira la preuve de cette action : une leucocytose légère avec augmentation de la polynucléose et de la réaction myéloïde, survenant peu de jours après l'institution de l'opothérapie, donnera la preuve que la moelle a réagi. Mais même dans ces conditions la déglobulisation pourra continuer, et la mort pourra survenir bien que la formule sanguine soit plus favorable.

2° Dans certains cas — d'ailleurs très rares, — la

(1) Aubertin et Beaujard. Action des rayons X sur le sang et les organes hématopoiétiques (*Soc. de Biologie*, 4 février 1905).

réaction myéloïde est par elle-même très marquée : c'est dans ces cas que l'opothérapie, en renforçant et en régularisant l'effort de la moelle, pourra faire remonter le chiffre globulaire et amener une guérison au moins temporaire.

3° Enfin, quand il y a absence totale de réaction myéloïde (absence totale de globules nucléés, de myélocytes, absence de poïkilocytose, d'anisocytose. de polychromatophilie), l'opothérapie médullaire semble absolument sans effet. Dans le cas que nous avons observé l'opothérapie ne fut suivie d'aucune leucocytose, d'aucune modification de la formule sanguine.

Les résultats sont donc nuls dans la forme aplastique ; ceci ne saurait nous étonner, car nous pensons que l'opothérapie joue plutôt un rôle d'excitateur fonctionnel qu'un rôle de remplacement, et qu'elle ne saurait agir sur une moelle entièrement graisseuse et dégénérée.

CONCLUSIONS.

Bien des symptômes hématologiques ont été donnés comme caractéristiques de « l'anémie pernicieuse » et aucun d'eux ne peut être considéré non seulement comme caractéristique de cette affection mais même comme constant. C'est que ce sont là des signes non de dégénérescence, mais de dégénération du sang.

Dans la réparation normale du sang on observe de l'augmentation de la valeur globulaire, de la poïkilocytose, de la polychromatophilie ; des globules nains et géants, des globules nucléés apparaissent dans le sang, et en même temps se produit une polynucléose avec myélocytose et une augmentation des hématoblastes ; la moelle osseuse est rouge et en pleine activité, la rate est parfois en transformation myéloïde.

Dans l'anémie pernicieuse à forme commune, on observe de même une augmentation de la valeur globulaire, une poïkilocytose notable, des globules nains et géants, de la polychromatophilie. Le sang contient des globules nucléés en quantité plus ou moins forte la formule leucocytaire est variable mais se caractérise toujours par une augmentation des leucocytes du type médullaire ; les hématoblastes sont nombreux. La moelle osseuse est redevenue rouge et la rate présente, ainsi que le foie.

des lésions macrophagiques, révélant la destruction globulaire.

Dans certains cas, très rares, on ne trouve ni poïkilocytose, ni globules nains et géants, ni polychromatophilie, ni globules nucléés dans le sang. Il y a leucopénie et lymphocytose. Les hématoblastes sont diminués le caillot ne se rétracte pas. La moelle est jaune, graisseuse, dégénérée et impuissante.

Tous les signes hématologiques de l'anémie pernicieuse ne lui appartiennent donc pas en propre : cesont des signes de réparation . ils manquent dans certains cas d'anémie pernicieuse (forme aplastique).

Dans les anémies symptomatiques le tableau hématologique est le même : on trouve généralement tout le syndrome que nous avons décrit, parce que généralement il y a réaction défensive de l'organisme contre l'anémie. Ce sont donc les mêmes réactions sanguines comme aussi les même signes cliniques et les mêmes lésions viscérales.

Les anémies avec réaction myéloïde ont une marche relativement lente et présentent des périodes d'amélioration ; elles peuvent guérir—par un temps plus ou moins long — sous l'influence de l'opothérapie médullaire. Les anémies à forme aplastique sont d'un pronostic fatal à bref délai quelle que soit la thérapeutique employée.

Vu : *Le Président*,
ROGER

Vu : *Le Doyen*,
DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

TABLE DES MATIÈRES

I. Origine des globules rouges 11

II. Réparation du sang dans les anémies expérimentales et dans les anémies humaines post-hémorragiques 27

Modifications du sang 32

Organes hématoïétiques 47

III. Le sang dans les anémies cryptogénétiques. 57

1° RÉACTION MYÉLOIDE NORMALE. (Forme orthoplastique) 59

Etat du sang : Valeur globulaire, poïkilocytose, globules nains et globules géants, polychromatophilie, globules rouges nucléés, formule leucocytaire, hématoblastes, état du caillot 61

Organes hématopoiétiques : Lésions hémolytiques et lésions régénératrices : Moelle osseuse, rate, foie 89

Evolution clinique : Durée relativement longue et phases d'amélioration 104

Observations 109

2° ABSENCE DE RÉACTION MYÉLOIDE (forme aplastique) 175

Etat du sang: Absence de poïkilocytose, d'anisocytose de polychromatophilie, de globules nucléés ; formule leucocytaire. Absence d'hématoblastes, irrétractilité du caillot 176

Organes hematopoietiques. — Présence des lésions hémolytiques et absence des lésions régénératives. Moelle osseuse, rate, foie 186

Evolution clinique.—Rapide, régulière et sans rémission 190

Etiologie et Pathogenie 193

Observations 195

3° RÉACTION MYÉLOIDE EMBRYONNAIRE 230

IV. —Anémies symptomatiques 238

Identite des reactions sanguines 238

Identite des signes cliniques 253

Identite des lesions viscérales 255

V. — Diagnostic de la valeur fonctionnelle des organes hématopoiétiques et pronostic des anémies graves par l'examen du sang. Indication thérapeutiques 258

Angoulême. — Imp. L. COQUEMARD et Cie.